

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 587**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61P 19/08	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 25/02	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)	
A61P 3/04	(2006.01)	
A61P 3/06	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09790426 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2313395**

54 Título: **Análogos de piridona y piridazona como moduladores de GPR119**

30 Prioridad:

16.07.2008 US 81058 P
16.07.2008 US 81060 P
16.07.2008 US 81069 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2013

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 05843-4000, US

72 Inventor/es:

WACKER, DEAN A.;
ROSSI, KAREN A.;
WANG, YING y
WU, GANG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 587 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

Análogos de piridona y piridazona como moduladores de GPR119

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos y análogos de piridona y piridazona novedosos que son moduladores del receptor acoplado a proteína G GPR119, composiciones que los contienen y procedimientos para su uso, por ejemplo, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119, por ejemplo, diabetes y obesidad.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. En los Estados Unidos hay más de 12 millones de diabéticos, con 600.000 nuevos casos diagnosticados cada año. La diabetes mellitus es un término de diagnóstico para un grupo de trastornos caracterizados por una homeostasis anormal de la glucosa que da como resultado una glucemia elevada. Hay muchos tipos de diabetes, pero los dos más comunes son el tipo 1 (también denominado diabetes mellitus dependiente de insulina o DMNDI) y el tipo 2 (también denominado diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI).

15 La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es la misma; sin embargo, todas las personas con diabetes tienen dos cosas en común: sobreproducción de glucosa por el hígado y poca o ninguna capacidad de expulsar la glucosa de la sangre al interior de las células donde se convierte en el combustible principal del organismo.

20 Las personas que no tienen diabetes dependen de la insulina, una hormona fabricada en el páncreas, para transportar la glucosa desde la sangre al interior de las células del organismo. No obstante, las personas que tienen diabetes no producen insulina o bien no pueden usar eficazmente la insulina que producen; en consecuencia, no pueden transportar la glucosa al interior de las células. La glucosa se acumula en la sangre creando una afección llamada hiperglucemia y, con el tiempo, puede provocar graves problemas de salud.

25 La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico, caracterizado, por lo general, por hiperglucemia, comprende alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas causadas por una ausencia o una reducción marcada de la secreción de insulina y/o una acción de la insulina ineficaz. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que dan lugar a complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético.

30 La diabetes también ha estado implicada en el desarrollo de enfermedades renales, enfermedades oculares y problemas del sistema nervioso. La enfermedad renal, también denominada nefropatía, se produce cuando se daña el "mecanismo de filtro" del riñón y las proteínas se filtran a la orina en cantidades excesivas y, finalmente, el riñón deja de funcionar correctamente. La diabetes también es una causa principal de daño retiniano en la parte posterior del ojo e incrementa el riesgo de cataratas y glaucoma. Finalmente, la diabetes está asociada con daños nerviosos, en especial en las piernas y pies, lo que interfiere con la capacidad de sentir dolor y contribuye a infecciones graves.
35 Las complicaciones de la diabetes, tomadas en conjunto, son una de las principales causas de muerte en la nación.

Muchas personas con DMNDI llevan estilos de vida sedentarios y son obesos, pesan aproximadamente un 20% más del peso recomendado para su altura y constitución. Además, la obesidad está caracterizada por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, una característica compartida con la DMNDI, hipertensión y aterosclerosis.

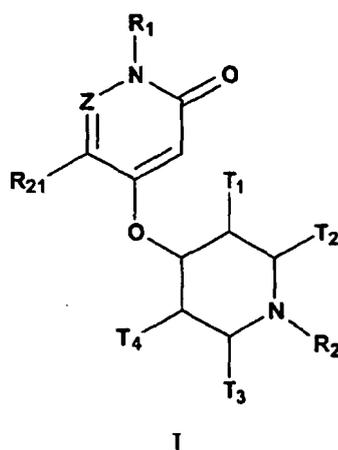
40 La obesidad, que es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta de calorías y el gasto de energía, está altamente correlacionada con la resistencia a insulina y la diabetes en animales de experimentación y seres humanos. No obstante, los mecanismos moleculares implicados en los síndromes de obesidad-diabetes no están claros. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, el incremento en la secreción de insulina equilibra la resistencia a insulina y protege a los pacientes de la hiperglucemia (Le Stunff et al., Diabetes, 43:696-702 (1989)). Sin embargo, con el tiempo, la función de las células β se deteriora y la diabetes no dependiente de insulina se desarrolla aproximadamente en un 20% de la población obesa (Pederson, P., Diab. Metab. Rev., 5:505-509 (1989)) y (Brancati, F.L. et al., Arch. Intern. Med., 159:957-963 (1999)). Dada su alta prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se ha convertido, de este modo, en el factor principal de riesgo de la DMNDI (Hill, J.O. et al., Science, 280:1371-1374 (1998)). Sin embargo, los factores que predisponen a una parte de los pacientes a la alteración en la secreción de insulina en respuesta a la acumulación de grasa siguen siendo desconocidos. Las enfermedades más comunes con obesidad son las enfermedades cardiovasculares (en particular la hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedades de la vesícula biliar (en particular el cáncer) y enfermedades de reproducción. La investigación ha demostrado que incluso una reducción modesta en el peso corporal puede corresponder a una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria.

55 La obesidad incrementa considerablemente el riesgo de desarrollar también enfermedades cardiovasculares. En la vanguardia de las complicaciones cardiovasculares inducidas por la obesidad se encuentran la insuficiencia coronaria, las enfermedades ateromatosas y la insuficiencia cardíaca. Se estima que si el total de la población

- tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en un 25% y el riesgo de insuficiencia cardiaca y de accidentes cerebrovasculares en un 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se multiplica por dos en sujetos de menos de 50 años de edad que tienen un 30% de sobrepeso. Los pacientes diabéticos afrontan un 30% de reducción en su esperanza de vida. Después de los 45 años de edad, las personas con diabetes tienen una
- 5 probabilidad aproximadamente tres veces superior que las personas no diabéticas de padecer cardiopatías significativas y hasta cinco veces superior de sufrir una apoplejía. Estos hallazgos enfatizan las interrelaciones entre factores de riesgo de la DMNDI, la obesidad y la cardiopatía coronaria así como el valor potencial de un enfoque integrado que implique el tratamiento tanto de la obesidad como de la diabetes (Perry, I.J. et al., *BMJ*, 310:560-564 (1995)).
- 10 La diabetes de tipo 2 es el resultado de la pérdida progresiva de la función de las células β pancreáticas en presencia de resistencia a insulina, lo que da lugar a una reducción global de la salida de insulina (Prentki, M. et al., "Islet failure in type 2 diabetes", *J. Clin. Invest.*, 116:1802-1812 (2006)). Las células β son el tipo de células que almacenan y liberan insulina en respuesta a una elevación de la glucosa en el plasma o en respuesta a señales hormonales del intestino tras la ingestión de alimento. La evidencia sugiere que en los diabéticos de tipo 2 la tasa de
- 15 muerte celular en células β (apoptosis) excede la de desarrollo de células β nuevas, lo que proporciona una pérdida global en el número de células β (Butler, A.E. et al., " β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes", *Diabetes*, 52:102-110 (2003)). La apoptosis de células β puede surgir a partir de elevaciones persistentes en los niveles de glucosa en el plasma (glucotoxicidad) y/o los niveles de lípidos en el plasma (lipotoxicidad).
- 20 Se sabe que los receptores acoplados a proteína G (GPCR) expresados en células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en el plasma (Ahren, B., "Autonomic regulation of islet hormone secretion - Implications for health and disease", *Diabetologia*, 43:393-410 (2003)). Estos GPCR acoplados específicamente a la elevación de AMPc mediante la subunidad alfa G_s de la proteína G han demostrado que potencian la liberación desde las células β de insulina estimulada por glucosa. Los GPCR estimuladores de AMP
- 25 cíclico en células β incluyen GLP-1, GIP, receptores adrenérgicos de β_2 y GPR119. Se sabe que el incremento en la concentración de AMPc en células β da lugar a la activación de PKA, que se supone que impide la apertura de los canales de potasio sobre la superficie de las células β . La reducción en la salida de K^+ despolariza las células β lo que da lugar a una entrada de Ca^{++} que promueve la liberación de insulina.
- 30 El GPR119 (por ejemplo, GPR119 humano, n.º de acceso de GenBank® AAP72125 y sus alelos, por ejemplo, GPR119 murino, n.º de acceso de GenBank® AY288423 y sus alelos) es un GPCR localizado en la posición cromosómica Xp26.1 (Fredricksson, R. et al., "Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives", *FEBS Lett.*, 554:381-388 (2003)). El receptor está acoplado a G, y cuando se estimula, produce una elevación en AMPc en una variedad de tipos de células incluyendo insulinomas derivados de células β (Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326: 744-751 (2005), solicitudes de patente internacional WO 04/065380, WO 04/076413, WO 05/007647, WO 05/007658, WO 05/121121, WO 06/083491 y EP 1338651). Se ha demostrado que el receptor está localizado en las células β del páncreas en una serie de especies, así como en
- 35 tipos de células específicos del tubo digestivo. La activación de GPR119, con ligandos agonistas tales como lisofosfatidilcolina, producen un incremento dependiente de glucosa en la secreción de insulina de los islotes de ratón primarios y varias líneas celulares de insulinoma tales como NIT-1 y HIT-T15 (Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 326: 744-751 (2005); Chu, Z.L. et al., "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", *Endocrinology*, doi:10.1210/ en.2006-1608 (2007)).
- 40 Cuando se administran los activadores de GPR119 a ratones normales o bien a ratones propensos a la diabetes debido a mutación genética, se observan mejoras en la tolerancia a la glucosa antes de la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Se observa también un incremento efímero en los niveles de péptido 1 similar al glucagón en plasma y de insulina en plasma en estos animales tratados (Chu, Z.L. et al., "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", *Endocrinology*, doi:10.1210/ en.2006-1608 (2007)).
- 45 Además de los efectos sobre los niveles de glucosa en plasma, se ha demostrado que los activadores de GPR119 producen reducciones en la ingesta de alimento aguda y reducen el peso corporal en ratas tras una administración crónica (Overton, H.A. et al., "Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents", *Cell Metabolism*, 3:167-175 (2006), y las solicitudes de patente internacional WO 05/007647 y WO 05/007658). El documento WO 2007/003961 divulga antagonistas de GPCR que
- 50 son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad y la diabetes.
- 55

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura general de la fórmula I:



o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que Z, R¹, R², R²¹, T¹, T², T³ y T⁴ se definen a continuación.

5 Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de receptores acoplados a proteína G. Preferentemente, los compuestos de la presente invención modulan la actividad de los receptores acoplados a proteína G GPR119 ("GPR119"). En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con el GPCR119, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones constituyentes, 10 obesidad y otras enfermedades. Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con la modulación del receptor acoplado a proteína G GPR119 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anormal, isquemia miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, 15 dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, demencia y discapacidad cognitiva, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa VIH y glaucoma.

Además, la presente invención se refiere a un producto formulado, en la que la formulación seleccionada se fabrica usando un compuesto de fórmula I como el único ingrediente activo o por combinación de (a) un compuesto de 20 fórmula I (usando cualquiera de las realizaciones de compuestos enumeradas en el presente documento) y (b) un ingrediente activo adicional, por ejemplo, un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de entre saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y alogliptina).

Además, en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procedimientos de uso de tales compuestos. En particular, la presente invención 25 proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

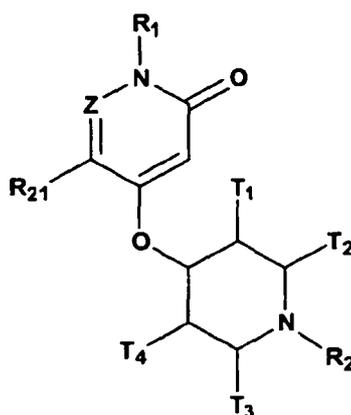
Además, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119, tal como se define anteriormente y a continuación en el 30 presente documento, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente mamífero, es decir, humano, con necesidad de tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más agentes distintos.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para prevenir, modular o tratar las enfermedades, 35 como se define anteriormente y a continuación en el presente documento, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo a un paciente mamífero, es decir, humano, con necesidad de tratamiento.

Descripción detallada de la invención

En el primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula I:



I.

En la primera realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es CH o N;

5 R^1 es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^2 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-S(O)_2R^5$, $-C(=O)NR^3R^5$, $-C(=O)R^5$ o $-C(=O)OR^5$, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede cada uno estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

10 R^3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo pueden cada uno contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^5 es alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

15 R^6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{10}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^9R^9$, $-NR^9R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR^9S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9C(=O)OR^9$, $-S(O)_2NR^9C(=O)NR^9R^9$, $-C(=O)NR^9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{10}$, $-NR^9C(=O)H$, $-NR^9C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-C(=NR^{14})NR^9R^9$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $=O$, $-NR^9C(=O)OR^8$ y $-NR^9S(O)_2R^8$, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a} ;

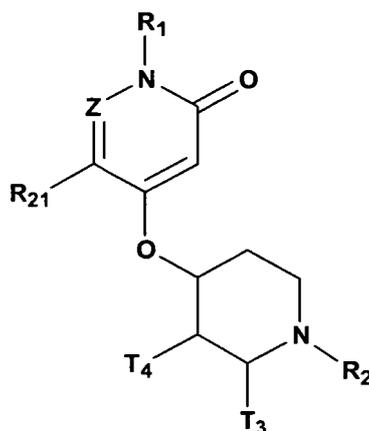
20 R^8 , en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{8a} ;

25 R^{8a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)OR^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)H$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $=O$, $-NR^{14}C(=O)OR^{14}$ y $-NR^{14}S(O)_2R^{14}$;

30 R^9 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35 R^{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)OR^{10}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)H$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{14}$, $=O$ y arilalquilo;

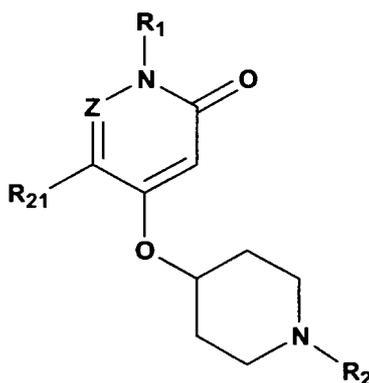
- 5 R^{10} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
- 10 R^{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)OR^9$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)H$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{14}$ y arilalquilo;
- 15 R^{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; R_{21} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{10}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{10}$, $-OH$, $-C(=O)NR^9R^9$, $-C(=O)R^{10}$ o $-OC(=O)R^{10}$;
- 20 T_1 es hidrógeno, halo, alquilo, arilo, alquenilo o alquinilo, en el que el alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;
- T_2 es hidrógeno, alquilo, arilo, alquenilo o alquinilo, en el que el alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;
- T_3 es hidrógeno, alquilo, arilo, alquenilo o alquinilo, en el que el alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ; y
- T_4 es hidrógeno, halo, alquilo, arilo, alquenilo o alquinilo, en el que el alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;
- a condición de que cuando Z es CH y R^1 es un arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, T^1 , T^2 , T^3 , y T^4 no pueden ser todos hidrógeno.
- 25 Los términos "fórmula I" y todas las realizaciones de la misma incluirán enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sales de la misma (particularmente enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de la misma).
- 30 En una segunda realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es un arilo de 5 ó 6 miembros, un arilalquilo de 5 ó 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .
- 35 En una tercera realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es un arilo de 5 ó 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, de los que ambos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 .
- En una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .
- 40 En una quinta realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II(y):



II(y)

en la que Z, R₁, R₂, R₂₁, T³ y T⁴ se definen como se expone anteriormente.

En una sexta realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II(z):



II(z)

en la que Z, R₁, R₂, y R₂₁ se definen como se expone anteriormente..

En una séptima realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10 Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -S(O)₂R⁵, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵ en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede cada uno estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

15 R⁵ es alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

20 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -C(=NR¹⁴)NR⁹R⁹, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)NR¹⁴C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo ;

R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OR¹⁰, -OH, -C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)R¹⁰ o -OC(=O)R¹⁰;

T₁ es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶;

T₂ es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶;

T₃ es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶; y

T₄ es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶;

En una octava realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -C(=NR¹⁴)NR⁹R⁹, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo,

arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo pueden cada uno estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

5 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

10 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

15 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

20 R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicliilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

25 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

30 R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicliilo;

R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OR¹⁰, -OH, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰;

35 T₁, es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

T₂ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

T₃ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y

T₄ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

40 En una novena realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es arilo, heteroarilo, heterocicliilo, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵, en el que el arilo, heteroarilo y heterocicliilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

45 R⁵ es alquilo, arilo, cicloalquilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

50 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -C(=NR¹⁴)NR⁹R⁹, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterocicloalquilo cada uno puede estar

opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰;

T₁ es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

T₂ es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

T₃ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y

T₄ es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

En una décima realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵, en el que el arilo y heteroarilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶'s; R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo puede cada uno estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

5 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR⁹, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

10 R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OR¹⁰, -OR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰; T₁, T₂ y T₄ son hidrógeno; y

T₃ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

En una duodécima realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

15 Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es heteroarilo o -C(=O)OR⁵, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

20 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

25 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

30 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo; R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

40 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

45 R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰; T₁, T₂ y T₄ son hidrógeno; y

T₃ es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

En una décimo tercera realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

50 Z es CH o N;

R¹ es arilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es heteroarilo o -C(=O)OR⁵, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

5 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

10 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

15 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴-OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

20 R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

25 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴-OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OR¹⁰ o -C(=O)NR⁹R⁹;

T₁, T₂ y T₄ son hidrógeno; y

30 T₃ es hidrógeno o alquilo.

En una décimo cuarta realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es CH o N;

35 R¹ es un arilo de 5 o 6 miembros, un arilalquilo de 5 o 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o -C(=O)OR⁵, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo o arilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

40 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

45 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

50 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente

sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

10 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

15 R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰;

T₁, T₂ y T₄ son hidrógeno; y

T₃ es hidrógeno o alquilo.

20 En una décimo quinta realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es CH o N;

R¹ es un arilo de 5 o 6 miembros, un arilalquilo de 5 o 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

25 R² es un heteroarilo de 5 a 6 miembros o -C(=O)OR⁵, en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

30 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

35 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

40 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

45 R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

50 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y

arilalquilo;

R^{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R_{21} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OR¹⁰ o -C(=O)NR⁹R⁹;

T_1 , T_2 y T_4 son hidrógeno; y

5 T_3 es hidrógeno o alquilo.

En una décimo sexta realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es CH o N;

10 R^1 es fenilo, bencilo, benzooxazolilo, piperidinilo o pirimidinilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^2 es piperidinilo, pirimidinilo o -C(=O)OR⁵, en el que el piperidinilo y pirimidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^5 es alquilo;

15 R^6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a} ;

20 R^{8a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

25 R^9 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a} , y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

30 R^{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

R^{10} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a} , y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35 R^{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

40 R^{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R_{21} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OR¹⁰ o -C(=O)NR⁹R⁹;

T_1 , T_2 y T_4 son hidrógeno; y

T_3 es hidrógeno o alquilo.

45 En una décimo séptima realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto se selecciona de entre uno de los ejemplos.

Para cada una de las realizaciones descritas en esta solicitud, se pueden seleccionar valores adicionales y más particulares de los términos usados en cada una de las realizaciones de entre las definiciones siguientes; se pueden usar estos valores individualmente en cualquiera de las realizaciones o en cualquier combinación. Cabe señalar que

para cualquiera de las apariciones de "=O", éstas se pueden usar con la acomodación adecuada en la estructura de enlace en ese sitio como apreciarán los expertos en la técnica.

El heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo usados en cada aparición cada uno puede contener de 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S.

5 Para cada una de las realizaciones descritas en esta solicitud, se pueden seleccionar valores adicionales y más particulares de los términos usados en cada una de las realizaciones de entre las definiciones siguientes; se pueden usar estos valores individualmente en cualquiera de las realizaciones o en cualquier combinación. Cabe señalar que para cualquiera de las apariciones de "=O", éstas se pueden usar con la acomodación adecuada en la estructura de enlace en ese sitio como apreciarán los expertos en la técnica.

10 El heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo usados en cada aparición cada uno puede contener de 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos ejemplificados en los ejemplos.

15 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más de otros agentes, por ejemplo, un agonista del receptor del péptido de tipo glucagón 1 o fragmento del mismo.

20 En una realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II(y) o II(z) como se a define anteriormente, solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más de otros agentes, por ejemplo, un agonista del receptor del péptido de tipo glucagón 1 o fragmento del mismo.

25 En otra realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo de compuestos ejemplificados en los ejemplos, solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más de otros agentes, por ejemplo, un agonista del receptor del péptido de tipo glucagón 1 o fragmento del mismo.

30 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en procedimientos de modulación de la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 que comprenden administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

35 En una realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

40 Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anormal, isquemia miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, demencia y discapacidad cognitiva, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa VIH y glaucoma.

45 En otra realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y alteración cognitiva, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

50 En otra realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de diabetes, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente,

en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

5 En otra realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de hiperglucemia, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

10 En otra realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de obesidad, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

15 En otra realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de dislipidemia, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

20 En otra realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, modular o tratar la progresión o la aparición de hipertensión, que comprende administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, modulación o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

25 En otra realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un producto formulado en el que la formulación seleccionada se fabrica combinando (a) un compuesto de fórmula I (usando cualquiera de las realizaciones de compuestos enumeradas anteriormente) y (b) un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de entre saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y alogliptina).

30 La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de los atributos esenciales de la misma. Esta invención también engloba todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención destacadas en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, se puede combinar cualquier elemento de una realización con cualquiera y todos los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

Definiciones

35 Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica como preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o de formas isómeras separadas. Se pretende que todas las formas quirales, diaestereómeras, racémicas y todas las formas isómeras geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isómera específica.

45 Un enantiómero de un compuesto de fórmula I puede presentar una actividad superior en comparación con el otro. De este modo, se considera que todas las estereoquímicas son parte de la presente invención. Si se precisa, la separación del material racémico se puede lograr por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una columna quiral o por resolución usando un agente de resolución, tal como cloruro camfónico como en Young, S.D. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2602-2605 (1995).

En la medida que los compuestos de fórmula I y las sales de los mismos puedan existir en su forma tautómera, todas estas formas tautómeras se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

50 El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que cualquiera de uno o más hidrógenos en el anillo o el átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, a condición de que no se exceda la valencia normal del átomo anular o del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces están reemplazados 2 hidrógenos en el átomo.

55 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R⁴) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por

ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con $(R^4)_m$ y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R^4 y R^4 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^4 . Además, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

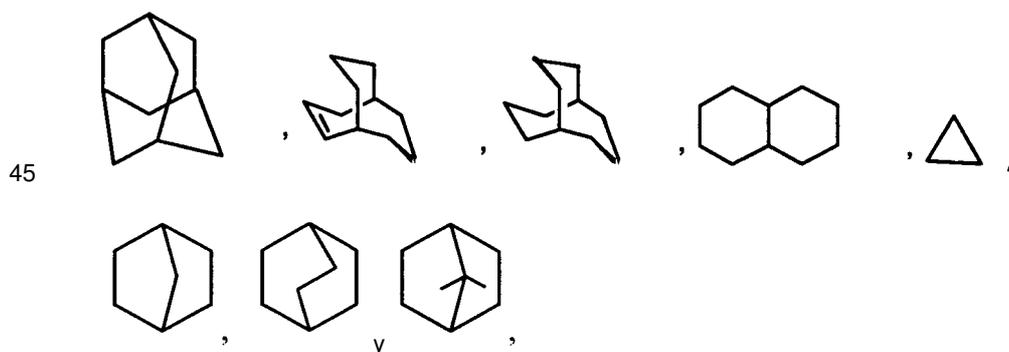
5 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido por medio de cualquier átomo en dicho sustituyente. Sólo están permitidas las combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "alquilo" incluya grupos hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que contengan de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de los mismos de cadena ramificada, y similares, así como dichos grupos pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl, o I, o CF_3 , alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

20 A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento.

30 A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento.

40 A menos que se indique de otro modo, el término "cicloalquilo" tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 10 anillos, preferentemente de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 átomos de carbono formando el anillo, preferentemente de 3 a 15 carbonos, más preferentemente de 3 a 10 carbonos formando el anillo, y que pueden estar condensados a 1 o 2 anillos aromáticos tal como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo,



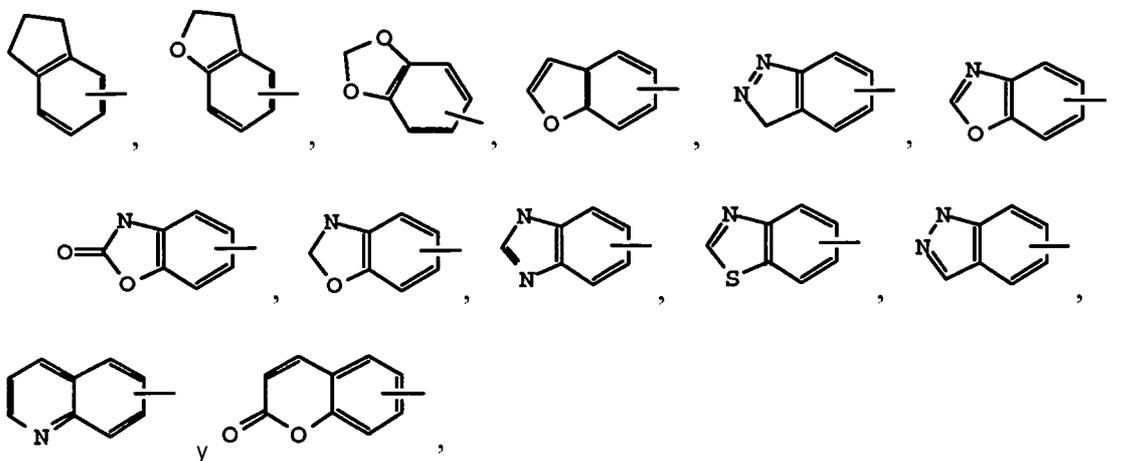
de los que cualquier grupo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

Cuando los grupos alquilo, tal como se definen anteriormente, tienen enlaces sencillos para unirse a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos “alquileno” y pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se define anteriormente para “alquilo”.

- 5 Cuando los grupos alqueno tal como se definen anteriormente y los grupos alquinilo tal como se definen anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para unirse a dos átomos de carbono diferentes, se denominan “grupos alqueno” y “grupos alquinilo”, respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se define anteriormente para “alqueno” y “alquinilo”.

- 10 “Halo” o “halógeno” tal como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo; y se pretende que “haloalquilo” incluya los grupos hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada, por ejemplo, CF_3 , que tengan el número específico de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo, $-C_vF_w$, donde $v = 1$ a 3 y $w = 1$ a $(2v+1)$).

- 15 A menos que se indique de otro modo, el término “arilo” tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción anular (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo) y puede incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados a un anillo carbocíclico o a un anillo heterocíclico (tales como anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo



- 20 y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxil, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en el que el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo, o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tío, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino, o arilsulfonaminocarbonilo, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento.

- 30 A menos que se indique de otro modo, el término “alcoxi inferior”, “alcoxi”, “ariloxi” o “aralcoxi”, tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

- 35 A menos que se indique de otro modo, el término “amino”, tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tialquilo. Además, los sustituyentes amino se pueden tomar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formando 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4diarilalquil-1piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxil.

- 40 A menos que se indique de otro modo, el término “alquiltio inferior”, “alquiltio”, “ariltio” o “aralquiltio”, tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de azufre.

A menos que se indique de otro modo, el término “alquilamino inferior”, “alquilamino”, “arilamino” o “arilalquilamino”, tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos

alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de nitrógeno.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "heterociclilo" o "sistema heterocíclico" signifique un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4 a 14 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, NH, O y S e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido con su grupo lateral a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se destaca específicamente, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Es preferente que cuando el número total de átomos de S y de O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, pirrolidonilo, 4-piperidonilo, cromanilo, decahidroquinolinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, indolinilo, isocromanilo, isoindolinolactahidroisoquinolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, morfolinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piranilo, dihidropiranilo, 1,4-dioxanilo y 1,3-dioxanilo. También están incluidos compuestos de anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique un anillo estable aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S y de naturaleza aromática.

Ejemplos de heteroarilos son 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzimidazonilo, carbazolilo, 4aHcarbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, napftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirídilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, ejemplos de heteroarilos son indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, peridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.

El término "heterociclilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterociclilo, tal como se definen anteriormente, unidos a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo", tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo, alquilenilo o alquenileno, tal como se definen anteriormente.

El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "hidroxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo OH.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico formal, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción de beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto progenitor se modifica fabricando sales de ácidos o de bases del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos

carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto progenitor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las que se derivan de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto progenitor que contiene un residuo ácido o básico, por procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general son preferentes medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetónitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985).

El término "profármacos", tal como se emplea en el presente documento, incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula I con agentes de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

Son bien conocidas en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, p. 113-191, P. Krosgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); y
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Además, los compuestos de fórmula I, después de su preparación, preferentemente se aíslan y se purifican para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99% de un compuesto de fórmula I (compuesto "sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de fórmula I se contemplan también en el presente documento como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo cualquiera de los sustituyentes R y/o mostrar polimorfismo. En consecuencia, el compuesto de fórmula I puede existir en formas enantiómeras o diastereómeras o en mezclas de las mismas. Los procedimientos de preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereómeros o enantiómeros, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccional.

La invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente, en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que se halla habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono tales como ^{11}C , ^{13}C , y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O , y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S . Determinados compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H , y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección preparados. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un incremento en la semivida in vivo o reducción de los requisitos de dosificación, y por tanto puede ser preferente en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente, en general, se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado en otros casos.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a la

formulación en un agente terapéutico eficaz. Se pretende que la presente invención realice compuestos estables.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaz para modular el GPR119 o eficaz para tratar o

5

prevenir diversos trastornos. Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que el estado de enfermedad tenga lugar en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) modular el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo,

10

Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias formas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones en los mismos como se apreciará por los expertos en la técnica. Los procedimientos preferentes incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

15

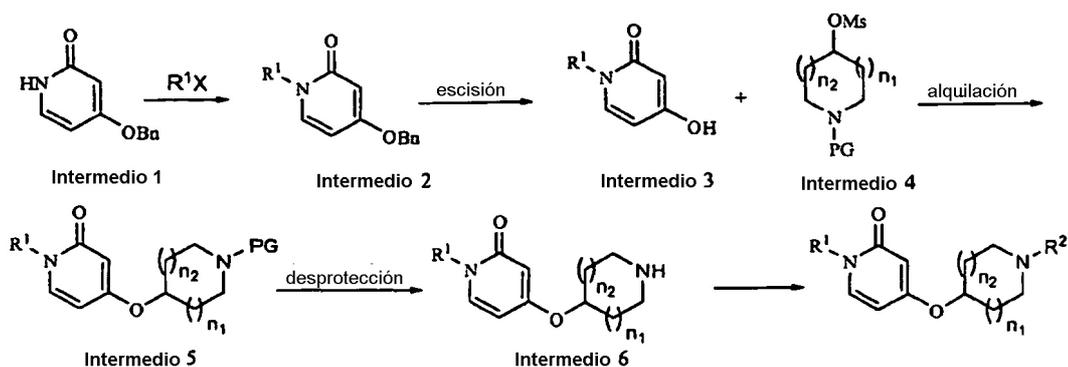
Los compuestos novedosos de fórmula I se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se van a efectuar. Además, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo el disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de trabajo, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, lo que se reconocerá fácilmente por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias partes de la molécula indicada debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I y que se incluyen en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los procedimientos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y se deben usar procedimientos alternativos.

20

25

En los siguientes esquemas, n_1 es 1 y n_2 es 1.

30 Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por procedimientos representados en el esquema 1. El intermedio 1, obtenido de fuentes comerciales, se puede hacer reaccionar con R^1X (donde R^1 distinto de H es como se define con respecto a la fórmula I, y X es un haluro) en presencia de un ligando tal como 8-hidroxiquinolina, CuI y una base tal como K_2CO_3 en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, etc., a una temperatura elevada para proporcionar el intermedio 2. La escisión del grupo benilo del intermedio 2 se puede realizar usando los procedimientos conocidos en la técnica, tales como hidrogenólisis catalizada por paladio. El intermedio 3 se puede alquilar después con el intermedio 4, que se puede preparar por reacción de los correspondientes alcoholes con cloruro de metanosulfonylo, en presencia de una base tal como K_2CO_3 a una temperatura elevada. Los alcoholes anteriores están disponibles comercialmente o se pueden preparar por varios procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, los que se encuentran en Sandler, S. et al., Organic Functional Group Preparations, vol. I, Academic Press, Inc. (1983). La retirada del grupo protector ("GP") del intermedio 5 se puede llevar a cabo con reactivos apropiados, conocidos por los expertos en la técnica (para detalles específicos véase, Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1991)). El grupo desprotegido se puede tratar después con R^2X (donde R^2 se define como en la fórmula I y X es un grupo saliente, tal como haluro, mesilato, triflato, etc.), que están disponibles comercialmente o se pueden preparar por varios procedimientos

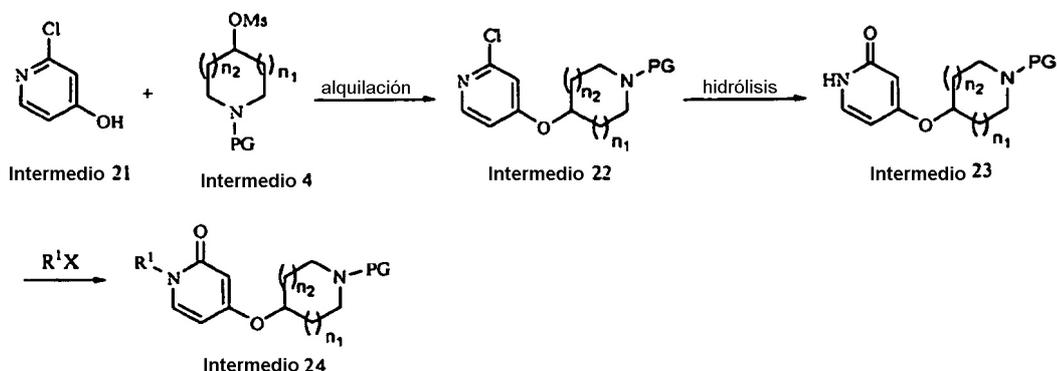
35

40

45

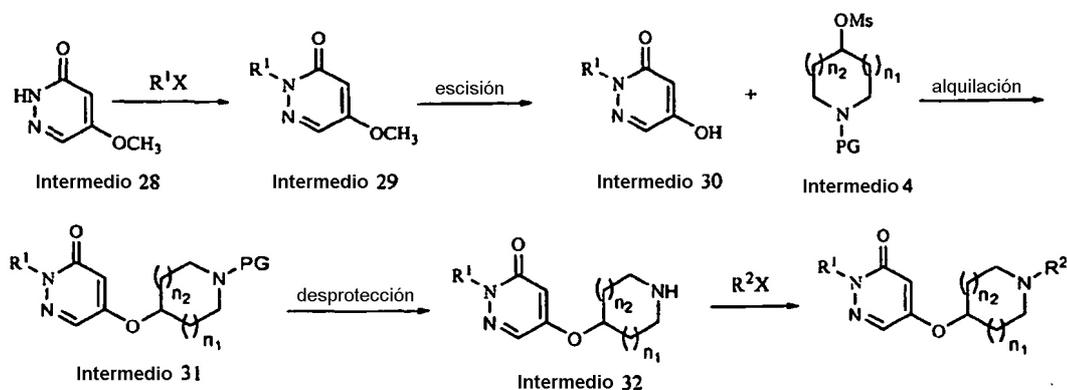
conocidos en la técnica, en condiciones que son rutinarias para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica para proporcionar los compuestos de fórmula I. De forma alternativa, el intermedio 6 también se puede hacer reaccionar con isocianatos o isotiocianatos en presencia de una base, tal como Et_3N , para proporcionar los compuestos de fórmula I.

5 Esquema 2



De forma alternativa, los compuestos de fórmula I se pueden sintetizar como se proporciona en el esquema 2. El intermedio 21, obtenido a partir de fuentes comerciales, se puede hacer reaccionar con el intermedio 4 preparado como se describe en el esquema 1 para dar el intermedio 22. La hidrólisis del intermedio 22 se puede lograr por el tratamiento con DABCO en presencia de una base tal como K_2CO_3 en dioxano/agua a temperatura elevada. El intermedio 23 se puede tratar con R^1X (donde R^1 se define con respecto a la fórmula I y X es un haluro) en presencia de un ligando tal como 8-hidroxiquinolina, CuI y una base tal como K_2CO_3 en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, etc., a una temperatura elevada para proporcionar el intermedio 24. Después, el intermedio 24 se puede continuar transformando en compuestos de fórmula I siguiendo los procedimientos descritos en el esquema 1, sustituyendo el intermedio 24 por el intermedio 5.

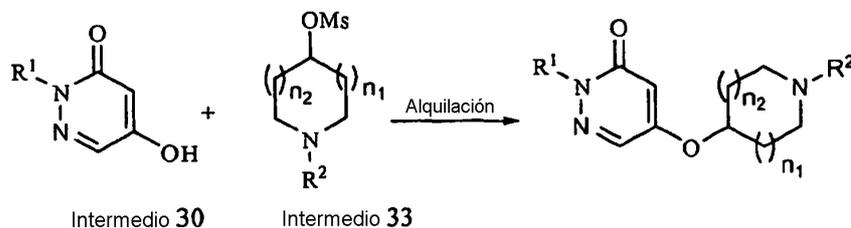
Esquema 3



Los compuestos de fórmula I, en la que R^{21} se define como H e Y como -O-, se pueden preparar por procedimientos representados en el esquema 3. El intermedio 28, obtenido a partir de fuentes comerciales, se puede hacer reaccionar con R^1X (donde R^1 distinto de H es como se define con respecto a la fórmula I, y X es un haluro) en presencia de un ligando tal como 8-hidroxiquinolina, CuI y una base tal como K_2CO_3 en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, etc., a una temperatura elevada para proporcionar el intermedio 29 (de forma alternativa, se puede hacer reaccionar con R^1X (donde R^1 distinto de H es como se define con respecto a la fórmula I, y X es un haluro) en presencia de una base tal como NaH en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, etc., a una temperatura elevada). La escisión del grupo metoxi del intermedio 29 se puede realizar usando los procedimientos conocidos en la técnica, tales como hidrólisis por NaOH . El intermedio 30 se puede alquilar después con el intermedio 4, que se puede preparar por reacción de los correspondientes alcoholes con cloruro de metansulfonilo, en presencia de una base tal como K_2CO_3 a una temperatura elevada. Los alcoholes anteriores están disponibles comercialmente o se pueden preparar por varios procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica (se pueden encontrar ejemplos típicos en Sandler, S. et al., *Organic Functional Group Preparations*, Vol. I, Academic Press, Inc. (1983)). La retirada del grupo protector del intermedio 31 se puede llevar a cabo con reactivos apropiados, bien conocidos por los expertos en la técnica (para detalles específicos véase, Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc. (1991)). El grupo desprotegido se puede tratar después con R^2X (donde R^2 se define como en la fórmula I y X es un grupo saliente, tal como haluro, mesilato, triflato, etc.), que están disponibles comercialmente o se pueden preparar por muchos procedimientos conocidos en

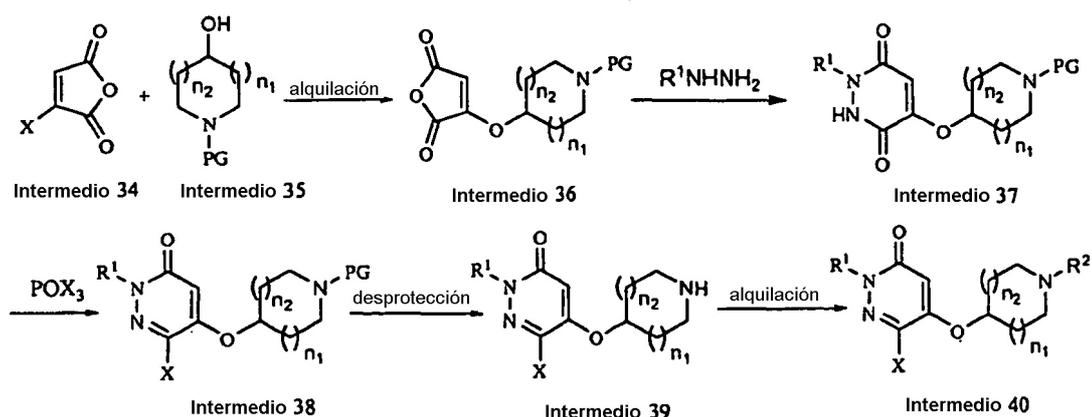
la técnica, bajo varias condiciones que son rutinarias para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica para proporcionar los compuestos de fórmula I. De forma alternativa, el intermedio 32 también se puede hacer reaccionar con isociatos o isotiocianatos en presencia de una base, tal como Et_3N , para proporcionar los compuestos de fórmula I.

5 Esquema 4



De forma alternativa, los compuestos de fórmula I, en la que R^{21} se define como H e Y como -O-, se pueden preparar por procedimientos representados en el esquema 4. El intermedio 30 se puede alquilar después con el intermedio 33, que se puede preparar por reacción de los correspondientes alcoholes con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como K_2CO_3 a una temperatura elevada. Los alcoholes anteriores están disponibles comercialmente o se pueden preparar por varios procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica (se pueden encontrar ejemplos típicos en Sandler, S. et al., *Organic Functional Group Preparations*, Vol. I, Academic Press, Inc. (1983)) para proporcionar compuestos de fórmula I.

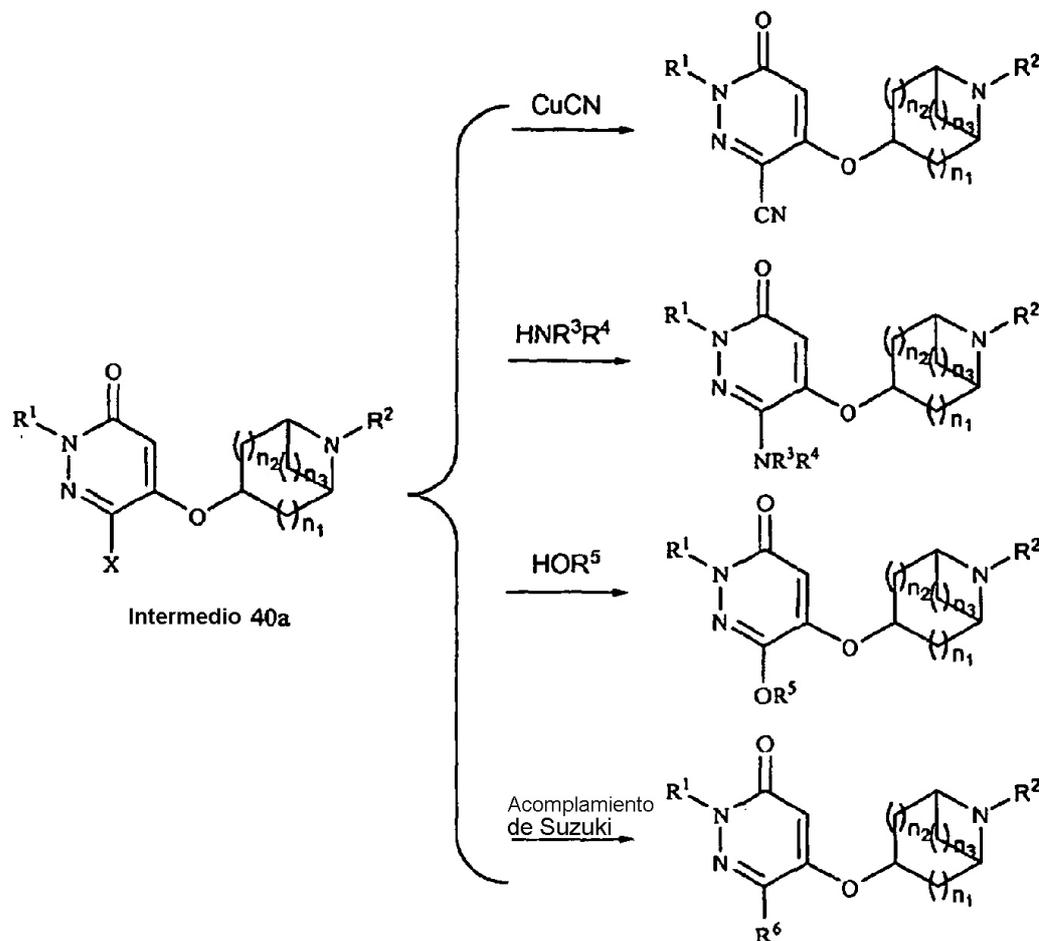
Esquema 5



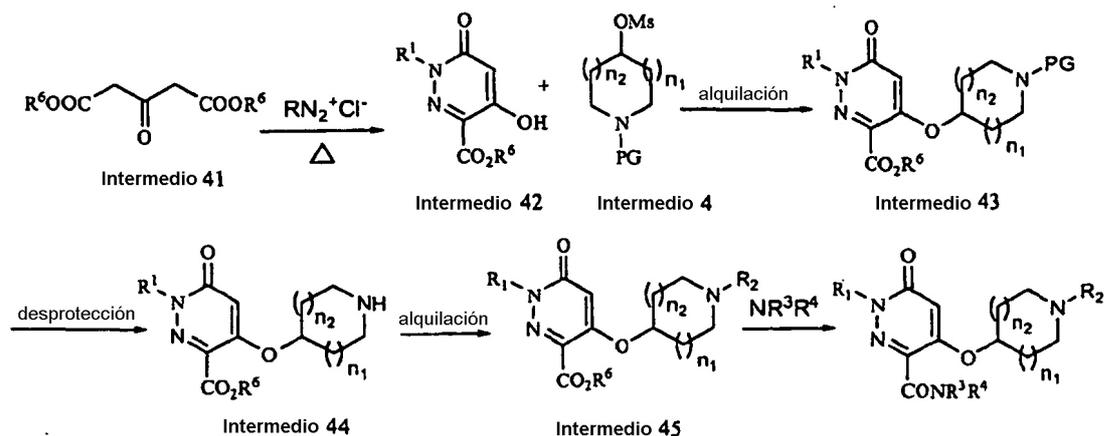
De forma alternativa, los compuestos de fórmula I, en la que R^{21} se define como halógeno e Y como -O-, se pueden preparar por procedimientos ilustrados en el esquema 5. El intermedio 34, obtenido a partir de fuentes comerciales, se puede hacer reaccionar con el intermedio 35, que también está disponible comercialmente o se puede preparar por varios procedimientos fácilmente reconocidos por un experto en la técnica (se pueden encontrar ejemplos típicos en Sandler, S. et al., *Organic Functional Group Preparations*, Vol. I, Academic Press, Inc. (1983)) en presencia de una base tal como NaH en un disolvente adecuado, tal como DMF, DMSO, etc., a una temperatura elevada para proporcionar el intermedio 36. La condensación del intermedio 36 con R^1NHNH_2 (donde R^1 distinto de H es como se define con respecto a la fórmula I) para proporcionar el intermedio 37. El tratamiento del intermedio 37 con POX_3 a una temperatura elevada proporciona el intermedio 38. La retirada del grupo protector del intermedio 39 se puede llevar a cabo con reactivos apropiados, conocidos por los expertos en la técnica (para detalles específicos véase, Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc. (1991)). El producto desprotegido se puede tratar después con un agente de alquilación R^2Z (donde R^2 se define como en la fórmula I y Z es un grupo saliente, tal como haluro, mesilato, triflato, etc.), que está disponibles comercialmente o se puede preparar por varios procedimientos conocidos en la técnica, en varias condiciones que son rutinarias para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica para proporcionar los compuestos de fórmula I. De forma alternativa, el intermedio 39 también se puede hacer reaccionar con isociatos o isotiocianatos en presencia de una base, tal como Et_3N para proporcionar los compuestos de fórmula I.

De forma alternativa, los compuestos de fórmula I, en la que Y se define como -O- y R^{21} como CN, aminas, alcoxis, alquilo, arilo, alqueno o alquino, se pueden preparar por procedimientos representados en el esquema 6. El intermedio 40a se pueden acoplar después con CuCN , aminas, alcoholes, ácidos borónicos disponibles comercialmente por varios procedimientos conocidos en la técnica, en varias condiciones que son rutinarias para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica para proporcionar compuestos de fórmula I.

Esquema 6



Esquema 7



- 5 De forma alternativa, los compuestos de fórmula I, en los que Y se define como -O- y R^{21} como ésteres y amidas, se pueden preparar por procedimientos ilustrados en el esquema 7. El intermedio 41, obtenido a partir de fuentes comerciales, se puede hacer reaccionar con cloruro de arildiazonio, que también están disponibles comercialmente, y seguido de cierre térmico del anillo para proporcionar el intermedio 42 (se pueden encontrar ejemplos típicos en Schober, B.D., J. Heterocyclic Chem., 26:169 (1989)). El intermedio 42 se puede alquilar después con el intermedio 4, que se puede preparar por reacción de los correspondientes alcoholes con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como K_2CO_3 a una temperatura elevada. Los alcoholes anteriores están disponibles comercialmente o se pueden preparar por varios procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica (se pueden encontrar ejemplos típicos en Sandler, S. et al., Organic Functional Group Preparations, Vol. I, Academic Press, Inc. (1983)). La retirada del grupo protector del intermedio 43 se puede llevar a cabo con reactivos
- 10

apropiados, bien conocidos por los expertos en la técnica (para detalles específicos véase, Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1991)). El producto intermedio desprotegido 44 se puede tratar después con R^2X (donde R^2 se define como en la fórmula I y X es un grupo saliente, tal como haluro, mesilato, triflato, etc.), que están disponibles comercialmente o se pueden preparar por varios procedimientos conocidos en la técnica, bajo varias condiciones que son rutinarias para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica para proporcionar los compuestos de fórmula I como el intermedio 45. De forma alternativa, el intermedio 44 también se puede hacer reaccionar con isocianatos o isotiocianatos en presencia de una base tal como Et_3N para proporcionar los compuestos de fórmula I como el intermedio 45. La elaboración adicional del intermedio 45 con aminas disponibles comercialmente a una temperatura elevada puede proporcionar compuestos alternativos de fórmula I.

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se emplean en los ejemplos y en el resto del presente documento:

EtOAc = acetato de etilo

DMF = dimetilformamida

15 THF = tetrahidrofurano

K_2CO_3 = carbonato de potasio

Na_2CO_3 = carbonato de sodio

$MgSO_4$ = sulfato de magnesio

SiO_2 = dióxido de silicio

20 CH_2Cl_2 = cloruro de metileno

MeOH = metanol HCl = ácido clorhídrico

Cs_2CO_3 = carbonato de cesio

KOH = hidróxido de potasio

DME = 1,2-dimetoxietano

25 $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

t-BuONa = terc-butóxido de sodio

$Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)

TFA = ácido trifluoroacético

BINAP = rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

30 DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

mCPBA = ácido m-cloroperoxibenzoico

min = minuto(s)

h = hora(s)

ml = mililitro

35 g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mmol = milimol(es)

LRMS = espectrometría de masas de baja resolución RMN = resonancia magnética nuclear

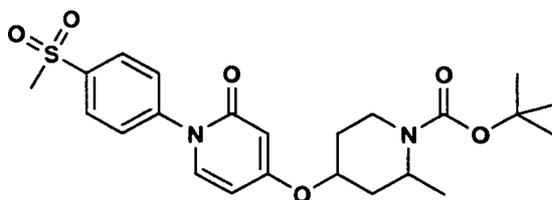
Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración de un ámbito parcial y de realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus

significados usuales y habituales a menos que se indique de otro modo. A menos que se indique de otro modo, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros procedimientos divulgados en el presente documento o se pueden preparar usando los mismos.

Ejemplo 1

- 5 2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de trans-terc-butilo



Etapa A. Preparación de 4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 A una solución de 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (727 mg, 3,41 mmol, Small Molecules Inc.) en MeOH (6,0 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (193 mg, 5,11 mmol, Aldrich) en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó de forma continua durante otras 2,5 h. La mezcla resultante se desactivó después con solución acuosa de NH₄Cl saturado y se evaporó bajo presión reducida para retirar MeOH seguido de extracción con CH₂Cl₂ (3X). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (745 mg) como un aceite pegajoso incoloro que se usó sin purificación adicional.

- 15 Etapa B. Preparación de 2-metil-4-(metilsulfonyl) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 A una mezcla de 4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (745 mg, 3,46 mmol) y trietilamina (0,965 ml, 6,92 mmol, EMD) en CH₂Cl₂ (20,0 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonylo (0,324 ml, 4,15 mmol, Aldrich) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 3 h y después se desactivó con solución de HCl 0,5 N. La mezcla se separó y capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexano) para dar ambos isómeros cis y trans de 4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (isómero cis, 498,1 mg, sólido blanquecino, 49 %; isómero trans, 146,4 mg, aceite incoloro, 14 %). Las estructuras se asignaron en base a 1D-NOE de RMN.

- 25 Etapa C. Preparación de 4-(benciloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona

- 30 Una mezcla de 4-benciloxi-2(1H)-piridona (6,87 g, 34,1 mmol, Aldrich), 4-bromofenilmetilsulfona (8,01 g, 34,1 mmol, Combi-Blocks Inc.), yoduro de cobre (I) (1,30 g, 6,82 mmol, Aldrich), 8-hidroxiquinolina (0,99 g, 6,82 mmol, Alfa Aesar) y carbonato de potasio (6,12 g, 44,3 mmol, EMD) en DMSO (100 ml) se calentó a 145 °C durante 6 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se diluyó con solución acuosa de NH₄OH al 10 % (50 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con H₂O y EtOAc para dar 8,0 g producto bruto como un sólido verdoso. EM (ESI) 356 (M+H).

Etapa D. Preparación de 4-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona

- 35 Una suspensión en agitación de 4-(benciloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona (3,0 g, 8,44 mmol) y paladio sobre carbón activo (1,63 g, 10 % en peso, húmedo, Aldrich) en THF (150 ml) y metanol (250 ml) estuvo bajo hidrógeno (balón) durante 1 h. La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y después se diluyó con THF (150 ml) y metanol (50 ml). Después de la agitación bajo nitrógeno durante 30 min, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de coadyuvante de filtrado CELITE® 545 y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar 2,28 g de producto bruto como un sólido verdoso oscuro. EM (ESI) 266 (M+H).

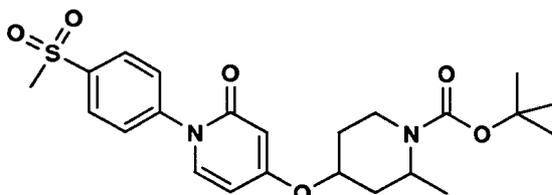
Etapa E. Ejemplo 1

- 40 Una mezcla de 4-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona (173 mg, 0,652 mmol), 2-metil-4-(metilsulfonyloxipiperidin-1-carboxilato de cis-terc-butilo (191 mg, 0,652 mmol) y carbonato de potasio (180 mg, 1,304 mmol) en DMF (3,0 ml) se calentó a 140 °C durante 6 h y 100 °C durante la noche. A la mezcla anterior se le añadió carbonato de potasio adicional (90 mg, 1 equiv.) y la reacción se calentó a 120 °C durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (4X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 2X), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexano) para proporcionar isómero trans de 2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (31,4 mg, 10,4 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H

(500 MHz, CDCl₃). δ 8,07 (d, J= 8,25 Hz, 2 H), 7,61 (d, J=8,25 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=7,70 Hz, 1 H), 6,02 (dd, J=7,70, 2,20 Hz, 1H), 5,97 (d, J=2,20 Hz, 1H), 4,50-4,66 (m, 2 H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,09 (s, 3 H), 2,91-3,05 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1 H), 1,96-2,07 (m, 1H), 1,69-1,85 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 1H), 1,48 (s, 9 H), 1,23 (d, J=7,15 Hz, 3 H). EM (ESI) 463 (M+H).

5 Ejemplo 2

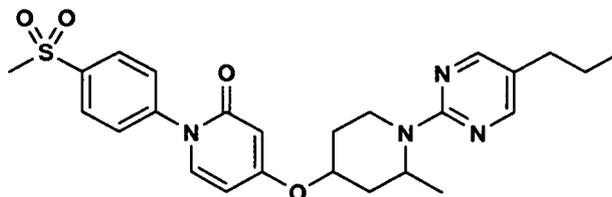
2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de cis-terc-butilo



Una mezcla de 4-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona (125 mg, 0,471 mmol), 2-metil-4-(metilsulfonyloxi)piperidin-1-carboxilato de trans-terc-butilo (138,2 mg, 0,471 mmol, Ejemplo 1) y carbonato de potasio (163 mg, 1,178 mmol) en DMF (4,0 ml) se calentó a 110°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 2X), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexano) para proporcionar isómero cis de 2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (114,6 mg, rendimiento 52 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃). δ 8,07 (d, J=8,80 Hz, 2 H), 7,62 (d, J=8,25 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=7,70 Hz, 1H), 6,06 (dd, J=7,70, 2,75 Hz, 1H), 5,95 (d, J=2,20 Hz, 1H), 4,64-4,70 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,09 (s, 9H), 1,95-2,04 (m, 2 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,48 (s, 9 H), 1,27 (d, J=7,15 Hz, 3 H). EM (ESI) 463 (M+H).

Ejemplo 3

20 Sal de TFA cis-4-(2-metil-1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona



Etapa A. Preparación de sal de ácido clorhídrico de cis-4-(2-metilpiperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)-fenil)piridin-2(1H)-ona

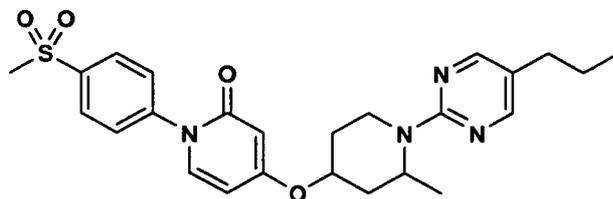
A una solución de 2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de cis-terc-butilo (98,9 mg, 0,214 mmol) en MeOH (1,0 ml) a 0 °C se le añadió ácido clorhídrico (2,0 ml, 8,00 mmol, 4,0 M en dioxano, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó de forma continua a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 1,5 h, la mezcla se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (114,5 mg) como un sólido blanquecino. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) 363 (M+H).

30 Etapa B. Ejemplo 3

Una mezcla de sal de ácido clorhídrico de cis-4-(2-metilpiperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)-fenil)piridin-2(1H)-ona (45 mg, 0,124 mmol), 2-cloro-5-propilpirimidina (38,9 mg, 0,248 mmol, Wako) y carbonato de cesio (162 mg, 0,497 mmol, Aldrich) en DMF (0,8 ml) se calentó bajo condiciones de microondas (180°C, 2 h). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C₁₈; metanol al 0-100 % en agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 %) para proporcionar el ejemplo 3 (12,7 mg, sólido blanquecino, 20 %) después de la liofilización. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃). δ 8,40 (s, 2 H), 8,09 (d, J=8,80 Hz, 2 H), 7,63 (d, J=8,80 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=7,70 Hz, 1 H), 6,15 (dd, J=7,70, 2,20 Hz, 1 H), 6,12 (d, J=2,75 Hz, 1 H), 4,99-5,07 (m, 1H), 4,79 (ap. s. a., 1 H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1 H), 3,11 (s, 3H), 2,50 (t, J=7,70 Hz, 2 H), 2,21 (t, J=14,57Hz, 2H), 1,91-2,13 (m, 2H), 1,56-1,71 (m, 2 H), 1,42 (d, J=7,15 Hz, 3 H), 0,98 (t, J=7,15 Hz, 3 H). EM (ESI) 483 (M+H).

Ejemplo 4

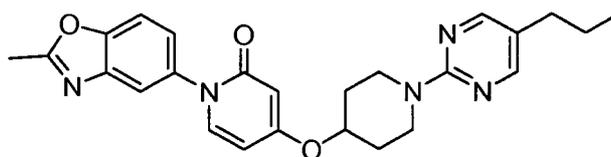
Sal de TFA de trans-4-(2-metil-1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona



- El ejemplo 4 se preparó de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 3 sustituyendo 2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de trans-terc-butilo con 2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de cis-terc-butilo en la etapa A. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3). δ 8,33 (s, 2 H), 8,08 (d, J=8,25 Hz, 2 H), 7,62 (d, J=8,80 Hz, 2 H), 7,21-7,29 (m, 1H), 6,17 (d, J=2,75 Hz, 1H), 6,09 (dd, J=7,70, 2,75 Hz, 1 H), 5,11-5,27 (m, 1H), 4,69-4,82 (m, 2 H), 3,16-3,32 (m, 1H), 3,03-3,15 (m, 3 H), 2,48 (t, J=7,42 Hz, 2 H), 2,31 -2,38 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 1 H), 1,53-1,69 (m, 2 H), 1,35 (d, J=7,15 Hz, 3 H), 0,97 (t, J=7,42 Hz, 3 H). EM (ESI) 483 (M+H).

Ejemplo 5

1-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona



Etapa A. Preparación de 1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-ol

- A una solución en agitación de piperidin-4-ol (2,33 g, 23,0 mmol, Aldrich) y carbonato de potasio (6,36 g, 46,0 mmol, EMD) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-cloro-5-propilpirimidina (4,33 g, 27,6 mmol, Wako). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h después se diluyó con H_2O . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío hasta un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc del 0 al 100 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 5,01 g del producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) 222 (M+H).

Etapa B. Preparación de metanosulfonato de 1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilo

- A una solución en agitación de 1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-ol (9,2 g, 41,6 mmol), Et_3N (12,85 ml, 91 mmol, Aldrich) en CH_2Cl_2 (80 ml) a 0 °C se le añadió una solución de cloruro de metanosulfonylo (3,54 ml, 45,7 mmol, ACROS®) en CH_2Cl_2 (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con HCl 1 N en H_2O , NaHCO_3 saturado en H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar 11,7 g del producto deseado como un sólido blanquecino. EM (ESI) 300 (M+H).

Etapa C. Preparación de 4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona

- Una suspensión en agitación de 4-hidroxipiridin-2(1H)-ona (5,23 g, 47,1 mmol, Aldrich), metanosulfonato de 1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-ilo (11,7 g, 39,2 mmol), carbonato de potasio (12,5 g, 90,0 mmol, EMD) y DMSO (48 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se combinaron y se concentró a vacío hasta un sólido marrón. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc al 100 % y después SiO_2 , MeOH al 10 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 5,00 g del producto deseado como un sólido blanquecino. EM (ESI) 315 (M+H).

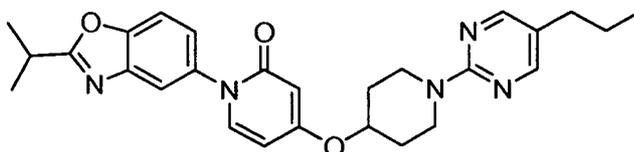
Etapa D. Ejemplo 5

- Una mezcla de 5-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol (81 mg, 0,38 mmol), 4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona (80 mg, 0,25 mmol), quinolin-8-ol (11 mg, 0,076 mmol, Alfa Aesar), carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol), yoduro de cobre (I) (15 mg, 0,076 mmol, Alfa Aesar) en DMSO (2 ml) se calentó bajo condiciones de microondas 160 °C durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío hasta un aceite verde. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH del 0 al 5 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 37 mg del producto deseado como un sólido marrón claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,30 (s, 2 H) 7,81 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=2,01 Hz, 1H)

7,66 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J=8,78, 2,01 Hz, 1H) 6,05-6,17 (m, 2 H) 4,74-4,89 (m, 1 H) 4,22-4,34 (m, 2 H) 3,49-3,61 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 2,44 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 2,00-2,16 (m, 2 H) 1,50-1,75 (m, 4 H) 0,94 (t, J=7,28 Hz, 3 H). EM (ESI) 446 (M+H).

Ejemplo 6

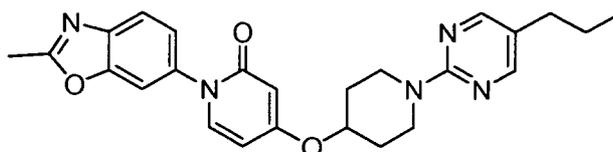
5 1-(2-isopropilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona



El ejemplo 6 se preparó de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 5 sustituyendo 5-bromo-2-isopropilbenzo[d]oxazol por 5-bromo-2-metilbenzo-[d]oxazol en la etapa D. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,18 (s, 2 H), 7,64 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1 H), 5,98-6,07 (m, 2 H), 4,53-4,64 (m, 1 H), 4,16-4,29 (m, 2 H), 3,57-3,70 (m, 2 H), 3,19-3,37 (m, 1 H), 2,42 (t, J=7,42 Hz, 2 H), 2,03-2,17 (m, 2 H), 1,78-1,93 (m, 2 H), 1,53-1,65 (m, 2 H), 1,47 (d, J=7,15 Hz, 6 H), 0,95 (t, J=7,42 Hz, 3 H). EM (ESI) 474 (M+H).

Ejemplo 7

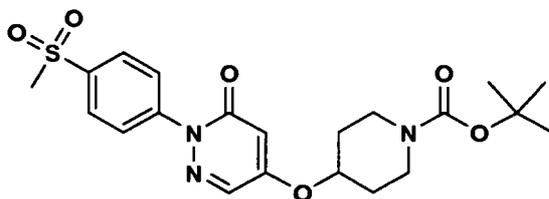
Sal clorhidrato de 1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona



El ejemplo 7 se preparó de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 5 sustituyendo 6-bromo-2-metilbenzo [d]oxazol por 5-bromo-2-metilbenzo-[d]oxazol en la etapa D excepto que el producto se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió 1 equivalente de HCl (HCl 1 N en Et_2O), la mezcla resultante se agitó durante 5 min y después se concentró a vacío para dar el ejemplo 3. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,29 (s, 2 H) 7,77 (d, J=1,76 Hz, 1H) 7,73 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=7,53 Hz, 1H) 7,31 (dd, J=8,53, 2,01 Hz, 1H) 5,98-6,16 (m, 2 H) 4,71-4,84 (m, 1H) 4,10-4,28 (m, 2 H) 3,44-3,59 (m, 2 H) 2,65 (s, 3 H) 2,40 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 2,00-2,10 (m, 2 H) 1,57-1,72 (m, 2 H) 1,46-1,57 (m, 2 H) 0,88 (t, J=7,40 Hz, 3 H). EM (ESI) 446 (M+H).

Ejemplo 8

4-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A. Preparación de 5-metoxi-2-(4-(metilsulfonil)fenil)piridazin-3(2H)-ona

A una mezcla de 5-metoxipiridazin-3(2H)-ona (631 mg, 5,00 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió NaH (240 mg, 6,0 mmol) en tres porciones sobre 2 minutos. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (1,045 g, 6,0 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ bajo argón durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de solución de NaOH 1 M. La mezcla resultante de reacción se calentó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de Et_2O junto con 20 ml de agua. La capa orgánica se separó y se desechó. Se acidificó la fase ac. con HCl 1 N hasta pH=5. Los precipitados sólidos se recogieron por filtración y se lavó adicionalmente con agua (5 mlx2) y metanol (3 mlx2) para proporcionar 231 mg de producto como un sólido color canela. El filtrado se extrajo con EtOAc (10 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 60 al 100 % 60 al 100 %

/Hexanos) para proporcionar 371 mg de producto adicional. Se obtuvo un total de 602 mg (45 %) del producto deseado. RMN¹ (400 MHz, DMSO) δ ppm 3,26 (s, 3 H), 6,10 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,89 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 11,85 (s, 1 H). EM (ESI) 267 (M+H).

Etapa B. Preparación de 4-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

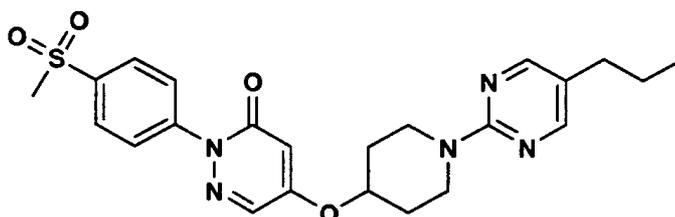
- 5 A una solución en agitación de 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (10,28 g, 51,08 mmol, Aldrich) y Et₃N (14,25 ml, 102,16 mmol, EMD) en CH₂Cl₂ (300 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de metanosulfonilo (4,35 ml, 56,19 mmol, Aldrich) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se lavó con solución acuosa, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 14,3 g del producto bruto como un sólido naranja claro.

10 Etapa C. Ejemplo 8

- A una mezcla de 5-hidroxi-2-(4-(metilsulfonil)fenil)piridazin-3(2H)-ona (26,6 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió carbonato de potasio (41,4 mg, 0,30 mmol, EMD) y 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (53,3 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (5 mlx2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mLx3), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 38,9 mg (87 %) del ejemplo 8 como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃). δ 1,39-1,51 (m, 9 H), 1,68-1,86 (m, 2 H), 1,91-2,07 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,21-3,42 (m, 2 H), 3,64-3,82 (m, 2 H), 4,35-4,58 (m, 1H), 6,21 (d, J=2,64 Hz, 1H), 7,72 (d, J=2,64 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,03 (d, J=8,79 Hz, 2 H). EM (ESI) 394 (M+H-tBu).

Ejemplo 9

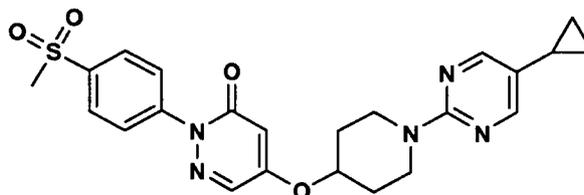
2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona



- El ejemplo 9 se preparó con un rendimiento del 60 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 8 sustituyendo metanosulfonato de 1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilo por 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃). δ 0,93 (t, J=7,47 Hz, 3 H), 1,44-1,71 (m, 2 H), 1,72-1,97 (m, 2 H), 1,97-2,18 (m, 2 H), 2,40 (t, J=7,47 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,43-3,78 (m, 2 H), 4,00-4,36 (m, 2 H), 4,44-4,74 (m, 1H), 6,26 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,35 Hz, 2 H), 8,03 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,17 (s, 2 H). EM (ESI) 470 (M+H).

30 **Ejemplo 10**

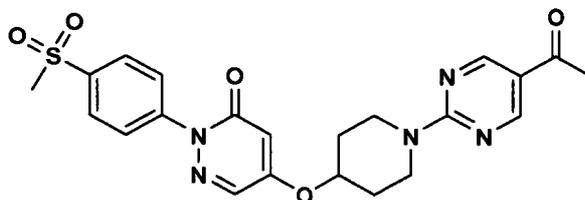
5-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)piridazin-3(2H)-ona



- El ejemplo 10 se preparó con un rendimiento 45 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 8 sustituyendo metanosulfonato de 1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilo por 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃). δ 0,59 (d, J=6,15 Hz, 2 H), 0,79-1,00 (m, 2 H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,77-1,94 (m, 2 H), 1,99-2,20 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,45-3,72 (m, 2 H), 4,08-4,28 (m, 2 H), 4,56 (s, 1 H), 6,25 (d, J=3,08 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=3,08 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,03 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,13 (s, 2 H). EM (ESI) 468 (M+H).

Ejemplo 11

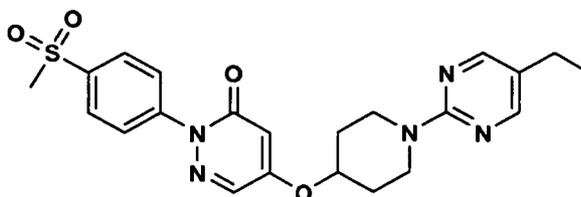
5-(1-(5-acetilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona



El ejemplo 11 se preparó con un rendimiento del 45 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 8 sustituyendo metanosulfonato de 1-(5-acetilpirimidin-2-il)piperidin-4-ilo por 4-(metilsulfonyloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,80-1,99 (m, 2 H), 2,01-2,21 (m, 2 H), 2,41-2,59 (m, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,80-4,03 (m, 2 H), 4,10-4,36 (m, 2 H), 4,50-4,76 (m, 1 H), 7,75 (d, J=3,08 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,03 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,85 (s, 2 H). EM (ESI) 470 (M+H).

Ejemplo 12

5-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona



10

Etapa A. Preparación de sal de TFA de 2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona

Una mezcla del ejemplo 8 (10 mg, 0,022 mmol) y TFA (17 μl , 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó durante 5 horas y después se concentró a vacío. El sólido obtenido se disolvió en metanol (2 ml) y se evaporó para dar 9,7 mg del producto bruto como un sólido color canela. EM (ESI) 350 (M+H).

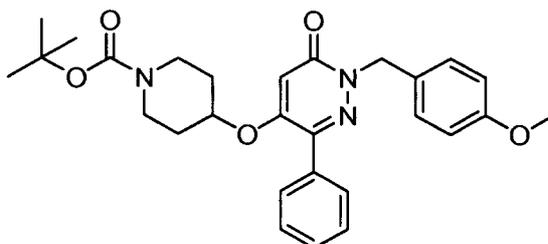
15 Etapa B. Ejemplo 12

A una mezcla de sal de TFA de 2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona (9,7 mg, 0,02 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió DIPEA (7,7 μl , 0,04 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (4,7 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 $^\circ\text{C}$ durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (10 ml) y H_2O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (5 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mLX3), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C_{18} ; metanol al 10-100 % en agua) para dar el ejemplo 12 (3,6 mg, sólido color canela, 35 %) después de la liofilización. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 (t, J=7,69 Hz, 3 H), 1,85-2,05 (m, 2 H), 2,05-2,26 (m, 2 H), 2,56 (q, J=7,62 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,75-3,98 (m, 2 H), 3,97-4,30 (m, 2 H), 4,51-4,81 (m, 1 H), 6,31 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=3,08 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,04 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,36 (s, 2 H). EM (ESI) 456 (M+H).

25

Ejemplo 13

4-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A. Preparación de 5-cloro-2-(4-metoxibencil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

30 A una mezcla de 5-cloro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (207 mg, 1,0 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió K_2CO_3 (415 mg, 3,0 mmol), y se siguió con la adición de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (241

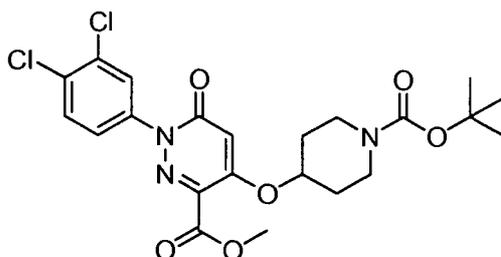
mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración y se secó durante la noche bajo presión reducida para proporcionar 278 mg (81 %) de 5-cloro-2-(4-metoxibencil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona como un sólido color canela. EM (ESI) 327 (M+H).

5 Etapa B. Ejemplo 13

A una mezcla de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (121 mg, 0,60 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió NaH (24 mg, 0,60 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente bajo argón durante 30 minutos, se añadió 5-cloro-2-(4-metoxibencil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (163 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Se añadieron EtOAc (10 ml) y salmuera (10 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una cantidad pequeña de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 138,9 mg (56,3 %) de 4-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,62 - 1,82 (m, 2 H) 1,80 - 1,98 (m, 2 H) 3,16 - 3,57 (m, J=5,27, 5,27 Hz, 4 H) 3,76 (s, 1H) 4,35 - 4,64 (m, 1H) 5,26 (s, 2 H) 6,21 (s, 1H) 6,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,33 - 7,53 (m, 5 H) 7,64 (dd, J=6,81, 3,30 Hz, 2 H). EM (ESI) 492 (M+H).

Ejemplo 14

4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



20

Etapa A. Preparación de 3,4-diclorobencenodiazonio

A una mezcla de 3,4-dicloroanilina (3,24 g, 20 mmol) en 10 ml de HCl conc. y agua (20 ml) a 0 °C se le añadió nitrito de sodio (1,38 g, 20 mmol) en 15 ml de agua. La mezcla resultante de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. El análisis por HPLC indicó que se completó la reacción. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa B. Preparación de 2-(2-(3,4-diclorofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo

A una mezcla de 3-oxopentanodioato de dimetilo (3,48 g, 20 mmol) en etanol (12 ml) y agua (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió acetato de sodio (12,0 g, 146 mmol), y se siguió con la adición de solución de 3,4-diclorobenceno-diazonio (20 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se recogió por filtración, después se lavó con agua (-50 ml) y se secó durante la noche bajo presión reducida para proporcionar 6,776 g (93 %) de 2-(2-(3,4-diclorofenil)hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo como un sólido amarillo. EM (ESI) 347 (M+H).

30

Etapa C. Preparación de 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

2-(2-(3,4-diclorofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo (6,7 g, 19,3 mmol) en 1, 2 diclorobenceno (20 ml) se calentó a 180 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con 20 ml de agua y metanol (10 mlx3), después se secó durante la noche bajo presión reducida para proporcionar 3,73 g (55,2 %) de 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo como un sólido color canela. EM (ESI) 315 (M+H).

35

40 Etapa D. Ejemplo 14

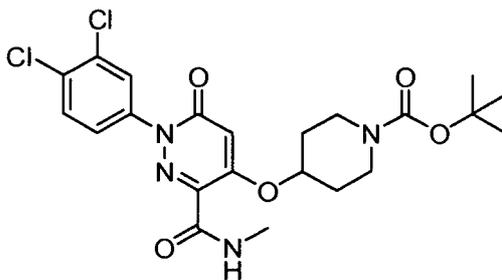
A una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (315 mg, 1,0 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió K₂CO₃ (415 mg, 3,0 mmol) y 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (419 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en

45

gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 72 mg (14,2 %) de 4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo como una goma. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 - 1,50 (m, 9 H) 1,68 - 1,82 (m, 1H) 1,92 (d, $J=3,08$ Hz, 3 H) 3,23 - 3,45 (m, 2 H) 3,49 - 3,59 (m, 1H) 3,59 - 3,73 (m, 1H) 3,82 - 4,03 (m, 3 H) 4,48 - 5,43 (m, 1 H) 6,12 - 6,38 (m, 1H) 7,38 - 7,64 (m, 2 H) 7,75 (dd, $J=7,91$, 2,20 Hz, 1 H). EM (ESI) 442 (M+H-tBu).

Ejemplo 15

4-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10 Etapa A. Preparación de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico

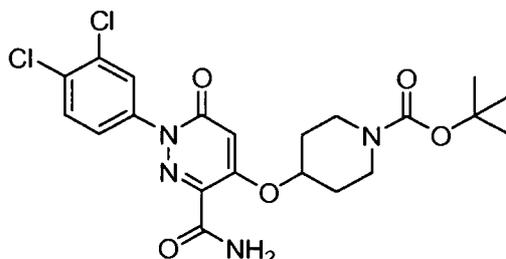
4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 14) (59,8 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió NaOH 2 M (0,18 ml, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría del producto se separó por precipitado. Los disolventes se retiraron a vacío. Se añadieron 10 ml de agua y 1 ml de HCl 1 M. El producto se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con agua (3 ml x 2). Después de secar durante la noche, se obtuvieron 56,7 mg (96 %) de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (ESI) 428 (M+H-tBu).

Etapa B. Ejemplo 15

20 A una mezcla de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (23 mg, 0,047 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HOBt (8,0 mg, 0,052 mmol), EDC (10,01 mg, 0,052 mmol), y se siguió con metilamina 1 M en THF (0,237 ml, 0,237 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron EtOAc (10 ml) y 1N NaOH (10 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C_{18} ; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar 4-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 mg, sólido blanco, 40,9 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,78 - 2,05 (m, 4 H) 2,96 (d, $J=5,27$ Hz, 3 H) 3,43 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 4,49 - 4,71 (m, 1 H) 6,28 (s, 1H) 6,58 - 6,69 (m, $J=3,95$ Hz, 1H) 7,46 (dd, 1H) 7,54 (d, 1 H) 7,70 (d, $J=2,20$ Hz, 1H). EM (ESI) 441 (M+H-tBu).

Ejemplo 16

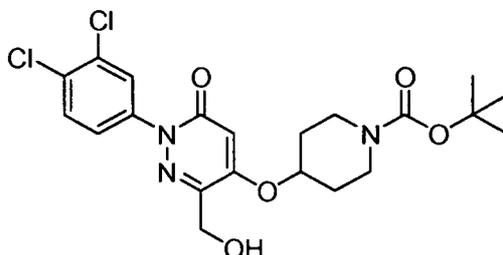
4-(3-carbamoil-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



35 El ejemplo 16 se preparó con un rendimiento 68,7 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 15 sustituyendo metilamina 1 M en THF por amoníaco 0,5 M en dioxano. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,77 - 2,10 (m, 4 H) 3,38 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,73 (m, 2 H) 4,44 - 4,78 (m, 1 H) 5,57 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 6,65 (s, 1H) 7,47 (dd, 1H) 7,51 - 7,58 (m, 1 H) 7,71 (d, $J=2,20$ Hz, 1H). EM (ESI) 427 (M+H-tBu).

Ejemplo 17

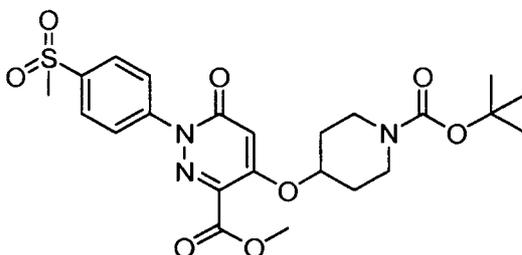
4-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 A una mezcla de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (del ejemplo 15, etapa A) (5 mg, 0,01 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió BH_3 1 M en THF (31 μl , 0,031 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió con cuidado metanol (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Los disolventes se retiraron a vacío. Se añadieron EtOAc (10 ml) y NaOH 1 N (10 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C_{18} ; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar 4-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 mg, goma, 42,6 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 - 1,48 (m, 9 H) 1,68 - 1,93 (m, $J=3,95$ Hz, 2 H) 1,88 - 2,17 (m, 2 H) 2,65 - 2,84 (m, 1H) 3,27 - 3,46 (m, 2 H) 3,55 - 3,76 (m, 2 H) 4,43 - 4,60 (m, 1H) 4,67 (s, 2 H) 6,08 - 6,35 (m, 1H) 7,40 - 7,62 (m, 2 H) 7,63 - 7,83 (m, 1H). EM (ESI) 414 (M+H-tBu).

15 Ejemplo 18

4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



Etapa A. Preparación de 4-(metilsulfonyl)bencenodiazonio

20 A una mezcla de 4-(metilsulfonyl) anilina (3,42 g, 20 mmol) en 10 ml de HCl conc. y agua (20 ml) a 0 °C se le añadió nitrito de sodio (1,38 g, 20 mmol) en 15 ml de agua. La mezcla resultante de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de 2-(2-(4-(metilsulfonyl)fenil)hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo

25 A una mezcla de 3-oxopentanodioato de dimetilo (3,48 g, 20 mmol) en etanol (12 ml) y agua (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió acetato de sodio (12,0 g, 146 mmol), y se siguió con la adición de solución de 4-(metilsulfonyl)bencenodiazonio (20 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se recogió por filtración, después se lavó con agua (-50 ml) y se secó durante la noche bajo presión reducida para proporcionar 7,0 g (83 %) de 2-(2-(4-(metilsulfonyl)fenil)hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo como un sólido amarillo. EM (ESI) 357 (M+H).

Etapa C. Preparación de 4-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

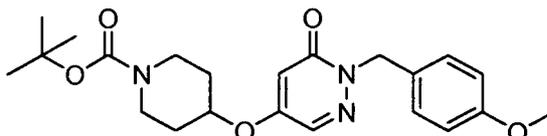
30 La mezcla de 2-(2-(4-(metilsulfonyl) fenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo (7,0 g, 19,6 mmol) en 1,2-diclorobenceno (20 ml) se calentó a 180 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con 20 ml de agua y metanol (10 mlx3), después se secó durante la noche bajo presión reducida para proporcionar 3,13 g (49,1 %) de 4-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo. EM (ESI) 325 (M+H).

Etapa D. Ejemplo 18

El ejemplo 18 se preparó con un rendimiento del 12,2 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 14 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 4-hidroxi-1-(4-(metilsulfonil) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 - 1,50 (m, 9 H) 1,68 - 1,82 (m, 1H) 1,92 (d, J=3,08 Hz, 3 H) 3,23 - 3,45 (m, 2 H) 3,49 - 3,59 (m, 1 H) 3,59 - 3,73 (m, 1 H) 3,82 - 4,03 (m, 3 H) 4,48 - 5,43 (m, 1 H) 6,12 - 6,38 (m, 1H) 7,38 - 7,64 (m, 2 H) 7,75 (dd, J=7,91, 2,20 Hz, 1H). EM (ESI) 452 (M+H-tBu).

Ejemplo 19

4-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10 Etapa A. Preparación de 5-metoxi-2-(4-metoxibencil) piridazin-3(2H)-ona

A una solución en agitación de 5-cloro-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (78 mg, 0,618 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió K_2CO_3 (256 mg, 1,855 mmol), y se siguió con la adición de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (149 mg, 0,742 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron EtOAc (20 ml) y salmuera (30 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MSO_4), se filtró y se concentró. el producto bruto (117 mg) (EM (ESI) 247 (M+H)) se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de 5-hidroxi-2-(4-metoxibencil) piridazin-3(2H)-ona

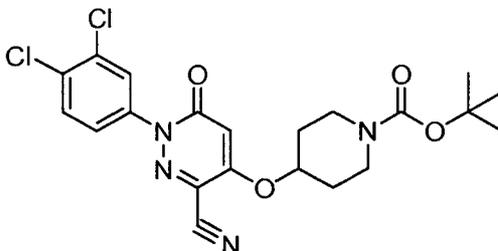
20 A una solución en agitación de 5-metoxi-2-(4-metoxibencil) piridazin-3(2H)-ona (117 mg, 0,47 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió NaOH 1 M (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 80 °C bajo argón durante un día y monitorizó por LCMS hasta que se completó la reacción. Se añadieron EtOAc (20 ml), HCl 1 M (2 ml), y agua (10 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (-2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 95 mg (77 %) de 5-hidroxi-2-(4-metoxibencil) piridazin-3 (2H)-ona como una goma. EM (ESI) 233 (M+H).

Etapa C. Ejemplo 19

30 El ejemplo 19 se preparó con un rendimiento del 84 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 14 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 5-hidroxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,71 (dd, J=12,08, 4,17 Hz, 2 H) 1,83 - 2,00 (m, 2 H) 3,18 - 3,38 (m, 2 H) 3,56 - 3,74 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,10 - 4,55 (m, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 6,08 (d, J=2,64 Hz, 1H) 6,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=2,64 Hz, 1H). EM (ESI) 360 (M+H-tBu).

Ejemplo 20

4-(3-ciano-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

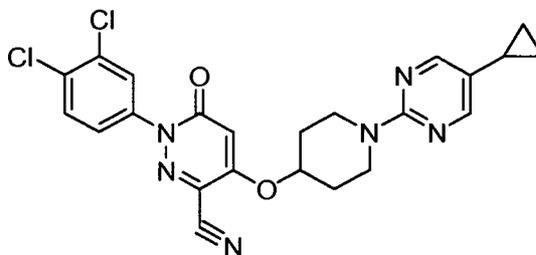


35 A una solución en agitación de 4-(3-carbamoil-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 16) (9 mg, 0,019 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió TEA (5,65 mg, 0,056 mmol), y se siguió con la adición de TFAA (11,73 mg, 0,056 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna C_{18} ; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar 4-(3-ciano-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 mg, sólido blanco, 69,2 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,74 - 1,94 (m, 2 H) 1,92 - 2,12 (m, 2 H) 3,32 - 3,55 (m, 2 H) 3,58 -

3,81 (m, 2 H) 4,42 - 4,72 (m, 1H) 6,26 (s, 1 H) 7,45 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1H) 7,55 (d, 1H) 7,72 (d, J=2,20 Hz, 1H). EM (ESI) 409 (M+H-tBu).

Ejemplo 21

4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



5

Etapa A. Preparación de sal de HCl de 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

A una solución en agitación del ejemplo 20 (400 mg, 0,860 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,075 ml, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (5 mLX2). Después de secar a vacío durante 2 horas, se obtuvieron 302 mg (96 %) de sal de HCl de 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino. EM (ESI) 365 (M+H).

10

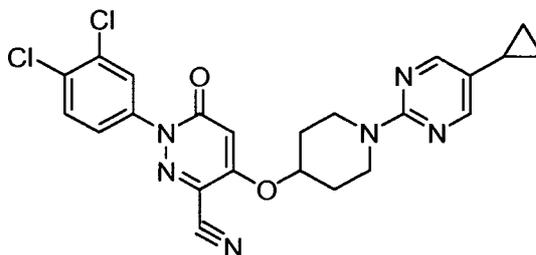
Etapa B. Ejemplo 21

A una solución en agitación de sal de HCl de 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (50 mg, 0,137 mmol) en NMP (2 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió DIPEA (53,1 mg, 0,411 mmol) y 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (31,7 mg, 0,205 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 100 °C bajo argón durante la noche. Se añadieron 15 ml de EtOAc a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (-2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 27 mg (38,8 %) de 4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,50 - 0,66 (m, 2 H) 0,82 - 0,98 (m, 2 H) 1,64 - 1,79 (m, 1H) 1,83 - 1,99 (m, 2 H) 1,99 - 2,16(m, 2H) 3,60 - 3,90 (m, 2 H) 3,96 - 4,25 (m, 2 H) 4,56 - 4,87 (m, 1H) 6,31 (s, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 1H) 7,50 - 7,60 (m, 1H) 7,73 (d, J=2,20 Hz, 1H) 8,05 - 8,18 (m, 2 H). EM (ESI) 483 (M+H).

20

25 Ejemplo 22

1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

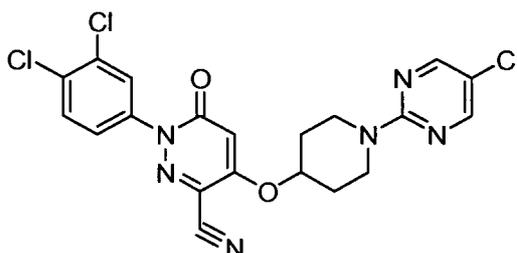


El ejemplo 22 se preparó con un rendimiento del 31 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 21 sustituyendo 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina por 2-cloro-5-propilpirimidina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (t, J=7,47 Hz, 3 H) 1,45 - 1,67 (m, 4 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,00 - 2,17 (m, 2 H) 2,41 (t, J=7,47 Hz, 2 H) 3,57 - 3,89 (m, 2 H) 4,01 - 4,29 (m, 2 H) 4,57 - 4,79 (m, 1 H) 6,26 - 6,36 (m, 1H) 7,38 - 7,50 (m, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 1H) 7,73 (d, J=2,64 Hz, 1H) 8,07 - 8,28 (m, 2 H). EM (ESI) 485 (M+H).

30

Ejemplo 23

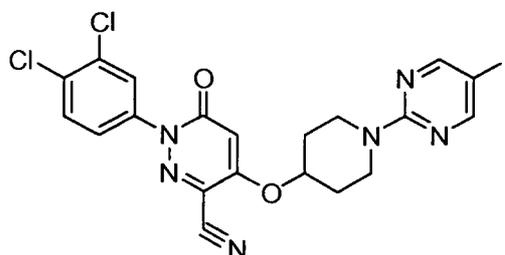
4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



5 El ejemplo 23 se preparó con un rendimiento de 42 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 21 sustituyendo 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina por 5-cloro-2-yodopirimidina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,86 - 2,00 (m, 2 H) 2,01 - 2,13 (m, 2 H) 3,71 - 3,94 (m, 2 H) 3,95 - 4,19 (m, 2 H) 4,54 - 4,82 (m, 1H) 6,31 (s, 1H) 7,46 (dd, $J=8,79, 2,64$ Hz, 1H) 7,51 - 7,60 (m, 1H) 7,73 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 2 H). EM (ESI) 477 (M+H).

Ejemplo 24

1-(3,4-diclorofenil)4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



Etapa A. Preparación de 2-cloro-5-yodopirimidina

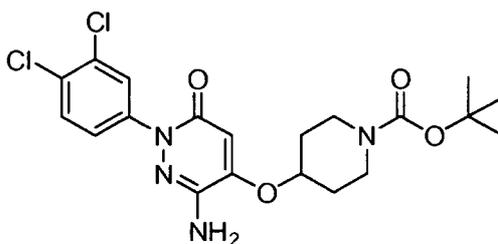
10 A una solución en agitación de 5-yodopirimidin-2-amina (2,21 g, 10,0 mmol) en CH_3CN (20 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió cloruro de cobre (II) (2,02 g, 15 mmol) y nitrito de terc-butilo (1,55 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se situó en un baño de aceite precalentado (60 °C) bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y de añadieron 20 ml de éter. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~22 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 80 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 778 mg (31 %) de 2-cloro-5-yodopirimidina como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,79 (s, 2 H).

Etapa B. Ejemplo 24

20 El ejemplo 24 se preparó con un rendimiento del 52 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 21 sustituyendo 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina por 2-cloro-5-yodopirimidina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,86 - 2,00 (m, 2 H) 2,01 - 2,13 (m, 2H) 3,71 - 3,94 (m, 2 H) 3,95 - 4,19 (m, 2 H) 4,54 - 4,82 (m, 1H) 6,31 (s, 1H) 7,46 (dd, $J=8,79, 2,64$ Hz, 1H) 7,51 - 7,60 (m, 1H) 7,73 (d, $J=2,64$ Hz, 1H) 8,24 (s, 2 H). EM (ESI) 569 (M+H).

Ejemplo 25

4-(3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



25

Etapa A. Preparación de 4-(1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonilamino)-1,6-dihidro-piridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución en agitación de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (del ejemplo 15, etapa A) (48 mg, 0,10 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente bajo

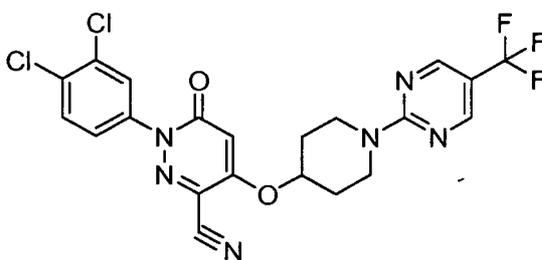
argón se le añadió fosforazidato de difenilo (65 mg, 0,20 mmol) y TEA (51 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (118 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 80 °C bajo argón durante la noche. El disolvente se concentró. La mezcla de reacción bruta se usó directamente para la siguiente etapa. EM (ESI) 597 (M-H).

5 Etapa B. Ejemplo 25

A una solución en agitación de 4-(1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonilamino)-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,10 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió TBAF 1 M en THF (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (columna C₁₈; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar 4-(3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, sólido blanco, 55 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 - 1,55 (m, 9 H) 1,65 - 1,91 (m, 2 H) 2,04 (dd, J=12,96, 3,30 Hz, 2 H) 3,06 - 3,39 (m, 2 H) 3,59 - 3,94 (m, 2 H) 4,29 - 4,71 (m, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 1H) 7,80 (d, J=2,20 Hz, 1H). EM (ESI) 455 (M+H).

Ejemplo 26

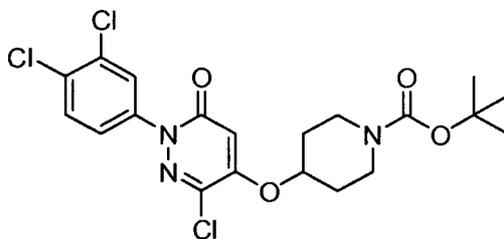
15 1-(3,4-Diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



A una solución en agitación de 1-(3,4-diclorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (ejemplo 24) (49,3mg, 0,087mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,173 umol) y éster metílico del ácido fluorosulfonil(difluoro)acético (33,3 mg, 0,173mol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (10 ml) a la mezcla de reacción, que se lavó con salmuera (15 mlx3). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice ce 40g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 43 mg (92 %) de 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,86 - 2,00 (m, 2 H) 2,01 - 2,13 (m, 2 H) 3,71 - 3,94 (m, 2 H) 3,95 - 4,19 (m, 2 H) 4,54 - 4,82 (m, 1H) 6,31 (s, 1H) 7,46 (dd, J=8,79, 2,64 Hz, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 1H) 7,73 (d, J=2,64 Hz, 1H) 8,24 (s, 2 H). EM (ESI) 511 (M+H).

Ejemplo 27

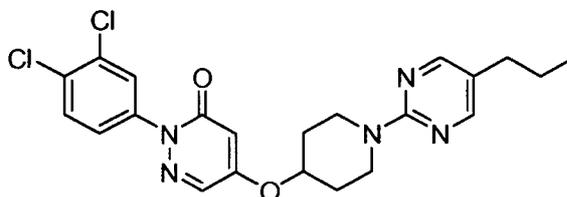
4-(3-cloro-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución en agitación de 4-(3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,044 mmol) en CH₃CN (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió cloruro de cobre (II) (8,86 mg, 0,066 mmol) y nitrito de terc-butilo (6,79 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se situó en un baño de aceite precalentado (60 °C) bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de éter. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (columna C₁₈; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar 4-(3-cloro-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 mg, sólido blanco, 11 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,81 - 1,92 (m, 3 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,57 - 3,70 (m, 2 H) 4,21 - 4,77 (m, 1H) 6,24 (s, 1H) 7,51 (s, 2 H) 7,76 (s, 1H). EM (ESI) 420 (M+H-tBu).

Ejemplo 28

2-(3,4-diclorofenil)-5-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi) piridazin-3(2H)-ona



Etapa A. Preparación de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico

- 5 A una solución en agitación de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (del ejemplo 15, etapa A) (105mg, 0,217 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió 4 M HCl en dioxano (0,271 ml, 1,1mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (5 mlx2). Después de secar bajo presión reducida durante la noche, se obtuvieron 83
- 10 mg (100 %) de sal de HCl del ácido 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico como un sólido blanquecino. EM (ESI) 384 (M+H).

Etapa B. Preparación de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico

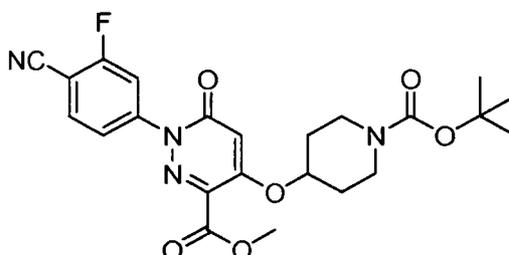
- 15 A una solución en agitación de sal de HCl de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (83 mg, 0,217 mmol) en NMP (2 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió DIPEA (84 mg, 0,651mmol) y 2-cloro-5-propilpirimidina (51mg, 0,326mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 100°C bajo argón durante la noche. Se añadieron 15 ml de EtOAc a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (columna C₁₈; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar ácido
- 20 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (57 mg, sólido blanco, 52 %). EM (ESI) 504 (M+H).

Etapa C. Ejemplo 28

- A una solución en agitación de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (15mg, 0,03mmol) en NMP (2 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió
- 25 K₂CO₃ (8,22mg, 0,06mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante la noche. El producto bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (columna C₁₈; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar 2-(3,4-diclorofenil)-5-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona (9,5 mg, sólido color canela, 66 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (t, J=7,47 Hz, 2 H) 1,38 - 1,72 (m, 2 H) 1,81 - 2,02 (m, 2 H) 2,00 - 2,21 (m, 2 H) 2,40 (t, J=7,69 Hz, 2 H) 3,50 - 3,80 (m, 2 H) 4,06 - 4,37 (m, 2 H) 4,47 - 4,68 (m, 1H) 5,56 (s, 1H) 7,28 (dd, J=8,57,
- 30 2,42 Hz, 2 H) 7,44 - 7,72 (m, 2 H) 8,16 (s, 2 H). EM (ESI) 461 (M+H).

Ejemplo 29

4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



Etapa A. Preparación de 4-amino-2-fluorobenzonitrilo

- 35 La mezcla de 2-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (8,31 g, 50 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (56,4 g, 250 mmol) en 250 ml de EtOAc se agitó a 25 °C durante la noche. La LCMS (78109-084) indicó que se completó la reacción. Se añadieron 25 ml de K₂CO₃ sat. a la reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se siguió con la adición de 100 g de K₂CO₃ sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó adicionalmente con EtOAc (50 mlx2). El filtrado se concentró para proporcionar

6,81 g (100 %) de 4-amino-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,30 (s, 2 H) 6,29 - 6,51 (m, 2 H) 7,27 - 7,40 (m, 1 H). EM (ESI) 137 (M+H).

Etapa B. Preparación de 4-ciano-3-fluorobencenodiazonio

- 5 4-cyano-3-fluorobencenodiazonio se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa A) sustituyendo 4-(metilsulfonyl)anilina por 4-amino-2-fluorobenzonitrilo. La mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa C. Preparación de 2-(2-(4-ciano-3-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo

- 10 2-(2-(4-ciano-3-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo se preparó con un rendimiento del 86 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa B) sustituyendo 4-(metilsulfonyl) bencenodiazonio por 4-ciano-3-fluorobencenodiazonio. EM (ESI) 322 (M+H).

Etapa D. Preparación de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

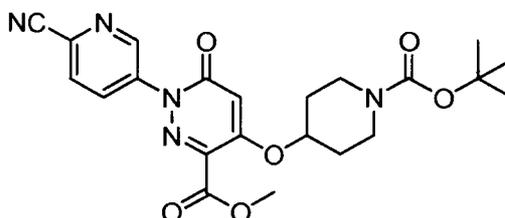
- 15 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo se preparó con un rendimiento del 73 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa C) sustituyendo 2-(2-(4-(metilsulfonyl) fenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo por 2-(2-(4-ciano-3-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo. EM (ESI) 322 (M+H).

Etapa E. Ejemplo 29

- 20 El ejemplo 29 se preparó con un rendimiento del 74 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 14 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo con EM (4A) en la mezcla de reacción. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,72 - 2,13 (m, 4 H) 3,26 - 3,74 (m, 17 H) 3,94 (s, 3 H) 4,35 - 4,78 (m, 1 H) 6,26 (s, 1H) 7,52 - 7,87 (m, 3 H). EM (ESI) 473 (M+H).

Ejemplo 30

4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



- 25 Etapa A. Preparación de 6-cianopiridin-3-diazonio

6-cianopiridin-3-diazonio se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa A) sustituyendo 4-(metilsulfonyl)anilina por 5-aminopicolinonitrilo. La mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de 2-(2-(6-cianopiridin-3-il) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo

- 30 2-(2-(6-cianopiridin-3-il)hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo se preparó con un rendimiento del 87 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa B) sustituyendo 4-(metilsulfonyl) bencenodiazonio por 6-cianopiridin-3-diazonio. EM (ESI) 305 (M+H).

Etapa C. Preparación de 1-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

- 35 1-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo se preparó con un rendimiento del 90 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa C) sustituyendo 2-(2-(4-(metilsulfonyl) fenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo por 2-(2-(6-cianopiridin-3-il)hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo. EM (ESI) 273 (M+H).

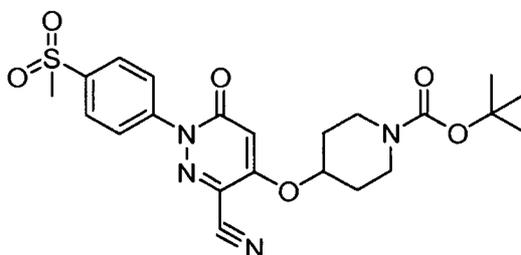
Etapa D. Ejemplo 30

- 40 El ejemplo 30 se preparó con un rendimiento del 67 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 14 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 1-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo con EM (4A) en la mezcla de reacción. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,73 - 2,20 (m, 4 H) 3,29 - 3,74 (m, 4 H) 3,95 (s, 3 H) 4,52 - 4,83 (m, 1H) 6,27 (s, 1

H) 7,79 (d, J=8,35 Hz, 1H) 8,25 (dd, J=8,57, 2,42 Hz, 1H) 9,09 (d, J=2,20 Hz, 1 H). EM (ESI) 465 (M+H).

Ejemplo 31

4-(3-ciano-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Etapa A. Preparación de 4-(3-carbamoil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

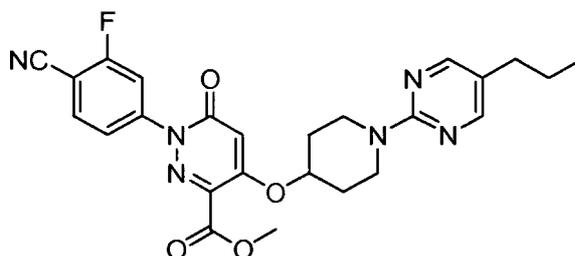
A una solución en agitación de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1015 mg, 2,0 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió amoníaco 7 M en metanol (4,3 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se retiraron a vacío. El producto bruto 1,0g (100 %) se usó directamente para la siguiente etapa. EM (ESI) 437 (M+H-tBu).

Etapa B. Ejemplo 31

A una solución en agitación de 4-(3-carbamoil-1-(4-(metilsulfonil) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4- iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (985 mg, 2,0 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió TEA (405 mg, 4,0 mmol), y se siguió con la adición de TFAA (840 mg, 4,0mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~5 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 908 mg (91 %) de 4-(3-ciano-1-(4-(metilsulfonil) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin- 4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 - 1,51 (m, 9 H) 1,81 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 2 H) 3,27 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,88 (m, 2 H) 4,38 - 4,81 (m, 1H) 6,29 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=8,57, 2,42 Hz, 1H) 9,04 (d, J=2,64 Hz, 1H). EM (ESI) 419 (M+H-tBu).

Ejemplo 32

1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



25 Etapa A. Preparación de sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

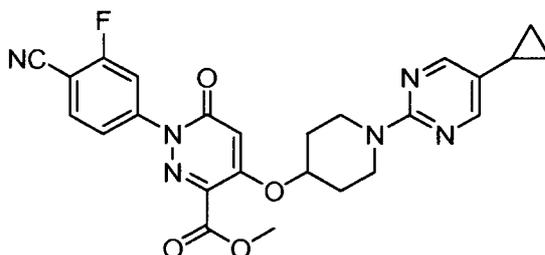
A una solución en agitación de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (142 mg, 0,30mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,375 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (2mlX2). Después de secar bajo presión reducida durante 2 horas, Se obtuvieron 105 mg de sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. EM (ESI) 373 (M+H).

35 Etapa B. Ejemplo 32

A una solución en agitación sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (37,2 mg, 0,10 mmol) en NMP (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió DIPEA (38,8 mg, 0,30 mmol) y 2-cloro-5-propilpirimidina (23,5mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 95 °C bajo argón durante la noche. 15 ml de EtOAc se le añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (columna C₁₈; metanol al 10-100 % en agua sin TFA) para dar 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (16 mg, sólido blanco, 32 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,56 - 1,12 (m, 3 H) 1,37 - 1,67 (m, 2 H) 1,70 - 2,20 (m, 4 H) 2,39 (q, J=7,47 Hz, 2 H) 3,64 - 4,09 (m, 7 H) 4,02 - 4,40 (m, 1H) 4,40 - 4,95 (m, 1H) 6,31 (s, 1H) 7,45 - 7,91 (m, 3 H) 7,91 - 8,46 (m, 2 H). EM (ESI) 493 (M+H).

Ejemplo 33

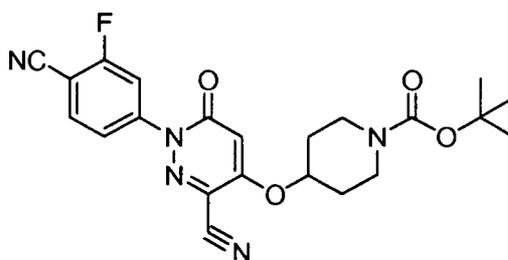
1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



El ejemplo 33 se preparó con un rendimiento del 31 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 32 (etapa B) sustituyendo 2-cloro-5-propilpirimidina por 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,41 - 0,73 (m, 2 H) 0,74-1,08 (m, 2 H) 1,50-1,78 (m, 2 H) 1,76 - 2,31 (m, 8 H) 3,33 - 3,78 (m, 2 H) 3,82 - 4,01 (m, 3 H) 4,00 - 4,43 (m, 2 H) 4,55 - 4,80 (m, 1H) 6,30 (s, 1H) 7,55 - 7,81 (m, 3 H) 8,00 - 8,29 (m, 2 H). EM (ESI) 491 (M+H).

Ejemplo 34

4-(3-ciano-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A. Preparación de 4-(3-carbamoil-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

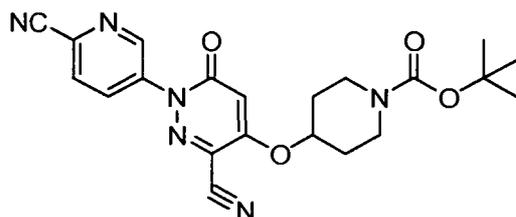
4-(3-carbamoil-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se preparó con un rendimiento del 91 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa A) sustituyendo 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 29). EM (ESI) 402 (M+H-tBu).

Etapa B. Ejemplo 34

Ejemplo 34 se preparó con un rendimiento del 84 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa B) sustituyendo 4-(3-carbamoil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(3-carbamoil-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,77 - 1,94(m, 2H) 1,94-2,08 (m, 2H) 3,35-3,57 (m, 2H) 3,56-3,74 (m, 2H) 4,40-4,78 (m, 1 H) 6,28 (s, 1H) 7,57 - 7,70 (m, 2 H) 7,71 - 7,80 (m, 1H). EM (ESI) 384 (M+H-tBu).

Ejemplo 35

4-(3-ciano-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A. Preparación de 4-(3-carbamoyl-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxy)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

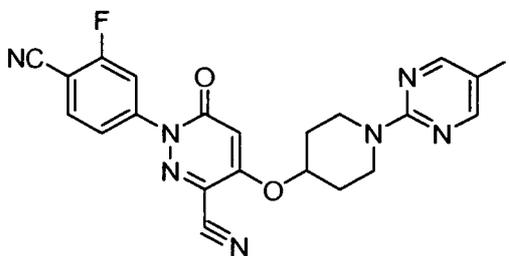
- 5 4-(3-carbamoyl-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxy)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se preparó con un rendimiento del 77 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa A) sustituyendo 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxy)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxy)-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 30). EM (ESI) 441 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 35

- 10 El ejemplo 35 se preparó con un rendimiento del 89 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa B) sustituyendo 4-(3-carbamoyl-1-(4-(metilsulfonil) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxy)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(3-carbamoyl-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxy)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,43 - 1,51 (m, 9 H) 1,81 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 2 H) 3,27 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,88 (m, 2 H) 4,38 - 4,81 (m, 1H) 6,29 (s, 1H) 7,83 (d, J=8,35 Hz, 1H) 8,20 (dd, J=8,57, 2,42 Hz, 1H) 9,04 (d, J=2,64 Hz, 1H). EM (ESI) 423 (M+H).

Ejemplo 36

1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxy)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



- 20 Etapa A. Preparación de sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

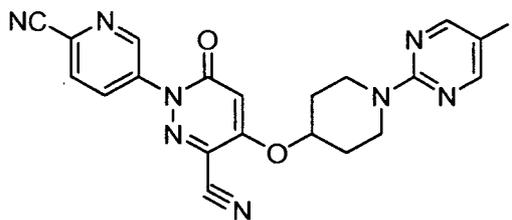
- A una solución en agitación de 4-(3-ciano-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxy)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 34) (22 mg, 0,050 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,375 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et_2O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (2mLX2). Después de secar a vacío durante 2 horas, se obtuvieron 19 mg (100 %) de sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino. EM (ESI) 340 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 36

- 30 El ejemplo 36 se preparó con un rendimiento del 71 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 21 sustituyendo 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina y sal de HCl de 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por 2-cloro-5-yodopirimidina y 1-sal de HCl de (4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,83 - 2,00 (m, 2 H) 1,98-2,20 (m, 2 H) 3,71-3,95 (m, 2 H) 3,95-4,13 (m,2H)4,53-4,84(m, 1H)6,31 (s, 1H) 7,57 - 7,70 (m, 2 H) 7,70-7,81 (m, 1H) 8,41 (s, 2 H). EM (ESI) 544 (M+H).

35 Ejemplo 37

1-(6-cianopiridin-3-il)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxy)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



Etapa A. Preparación de sal de HCl de 1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

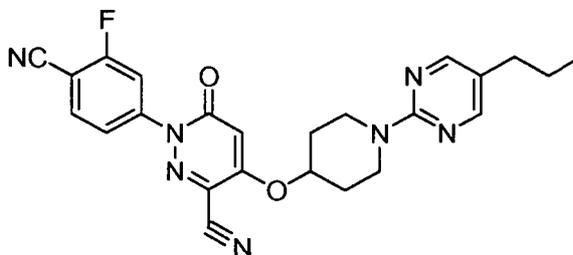
5 A una solución en agitación de 4-(3-ciano-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxy) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,050 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,375 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (2 mlX2). Después de secar a vacío durante 2 horas, se obtuvieron 17,3 mg (100 %) de sal de HCl de 1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino. EM (ESI) 323 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 37

15 El ejemplo 37 se preparó con un rendimiento del 61 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 21 sustituyendo HCl de 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina y 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por sal de HCl de 2-cloro-5-yodopirimidina y 1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,83 - 2,00 (m, 2 H) 1,98 - 2,20 (m, 2 H) 3,71 - 3,95 (m, 2 H) 3,95 - 4,13 (m, 2 H) 4,53 - 4,84 (m, 1H) 6,31 (s, 1H) 7,57 - 7,70 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 1H) 8,41 (s, 2 H). EM (ESI) 527 (M+H).

Ejemplo 38

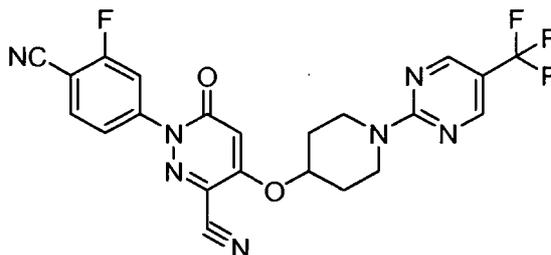
1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



20 El ejemplo 38 se preparó con un rendimiento del 56 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 21 sustituyendo 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina y HCl de 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por 2-cloro-5-propilpirimidina y sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (t, J=7,25 Hz, 3 H) 1,48 - 1,67 (m, 2 H) 1,82 - 2,01 (m, 2 H) 2,01 - 2,17 (m, 2 H) 2,41 (t, J=7,69 Hz, 2 H) 3,60 - 3,91 (m, 2 H) 3,98 - 4,27 (m, 2 H) 4,48 - 4,87 (m, 1H) 6,32 (s, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 8,17 (s, 2 H). EM (ESI) 460 (M+H).

Ejemplo 39

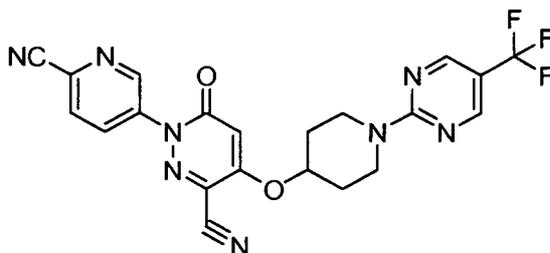
1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il) piperidin-4-iloxy)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



El ejemplo 39 se preparó con un rendimiento del 76 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 26 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (ejemplo 36). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,94 - 2,04 (m, 2 H) 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 3,83 - 4,29 (m, 4 H) 4,53 - 4,93 (m, 1 H) 6,13 - 6,46 (m, 1 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 2 H). EM (ESI) 486 (M+H).

Ejemplo 40

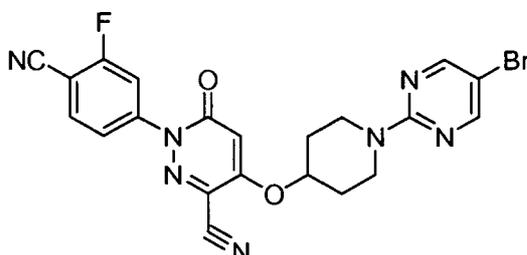
1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



10 El ejemplo 40 se preparó con un rendimiento del 71 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 26 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por 1-(6-ciano-piridin-3-il)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (ejemplo 37). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,91-2,05 (m, 2 H) 2,05 - 2,20 (m, 2 H) 3,85 - 4,30 (m, 4 H) 4,59 - 4,88 (m, 1 H) 6,16 - 6,45 (m, 1 H) 7,84 (d, $J=8,35$ Hz, 1 H) 8,21 (dd, $J=8,57, 2,42$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 2 H) 9,06 (d, $J=2,64$ Hz, 1H). EM (ESI) 469 (M+H).

15 Ejemplo 41

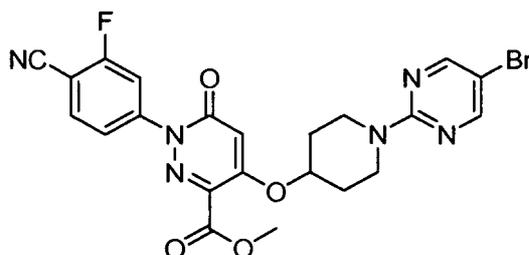
4-(1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



20 El ejemplo 41 se preparó con un rendimiento del 89 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 21 sustituyendo 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina y HCl de 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por 5-bromo-2-cloropirimidina y sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0 1,90 - 2,01 (m, 2 H) 2,01 - 2,19 (m, 2 H) 3,78 - 3,91 (m, 2 H) 3,99 - 4,19 (m, 2 H) 4,52 - 4,93 (m, 1 H) 6,32 (s, 1H) 7,60-7,71 (m, 2 H) 7,71-7,82 (m, 1 H) 8,31 (s, 2 H). EM (ESI) 497 (M+H).

Ejemplo 42

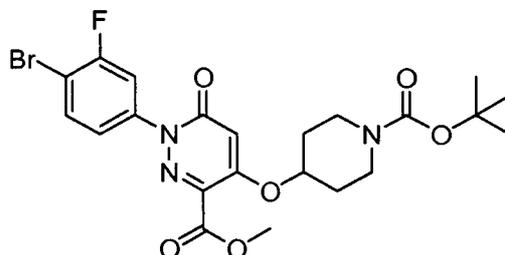
25 4-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



30 El ejemplo 42 se preparó con un rendimiento del 78 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 32 (etapa B) sustituyendo 2-cloro-5-propilpirimidina por 5-bromo-2-cloropirimidina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 - 1,50 (m, 9 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,08 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,33 - 3,58 (m, 2 H) 3,55 - 3,81 (m, 2 H) 4,45 - 4,78 (m, 1H) 6,30 (s, 1H) 7,83 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H) 8,07 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H). EM (ESI) 530 (M+H).

Ejemplo 43

1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



Etapa A. Preparación de 4-bromo-3-fluorobencenodiazonio

- 5 4-Bromo-3-fluorobencenodiazonio se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa A) sustituyendo 4-(metilsulfonyl) anilina por 4-bromo-3-fluoroanilina. La mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de 2-(2-(4-bromo-3-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo

- 10 2-(2-(4-bromo-3-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo se preparó con un rendimiento del 78 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa B) sustituyendo 4-(metilsulfonyl) bencenodiazonio por 4-bromo-3-fluorobencenodiazonio. EM (ESI) 375 (M+H).

Etapa C. Preparación de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

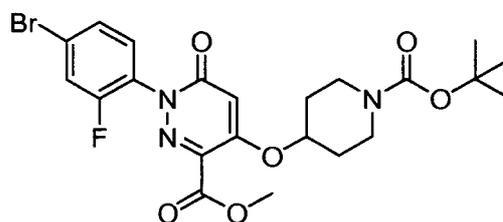
- 15 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo se preparó con un rendimiento del 60 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa C) sustituyendo 2-(2-(4-(metilsulfonyl) fenil) hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo por 2-(2-(4-bromo-3-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo. EM (ESI) 343 (M+H).

Etapa D. Ejemplo 43

- 20 El ejemplo 43 se preparó con un rendimiento del 80 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 14 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo con EM (4A) en la mezcla de reacción. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,73 - 2,08 (m, 4 H) 3,39 - 3,67 (m, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 4,44 - 4,74 (m, 1 H) 6,26 (s, 1H) 7,36 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=9,23, 2,20 Hz, 1H) 7,56 - 7,71 (m, 1H). EM (ESI) 472 (M+H-tBu).

Ejemplo 44

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



25

Etapa A. Preparación de 4-bromo-2-fluorobencenodiazonio

4-Bromo-2-fluorobencenodiazonio se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa A) sustituyendo 4-(metilsulfonyl)anilina por 4-bromo-2-fluoroanilina. La mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

- 30 Etapa B. Preparación de 2-(2-(4-bromo-2-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo

2-(2-(4-bromo-2-fluorofenil) hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo se preparó con un rendimiento del 83 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa B) sustituyendo 4-(metilsulfonyl) bencenodiazonio por 4-bromo-2-fluorobencenodiazonio. EM (ESI) 375 (M+H).

Etapa C. Preparación de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

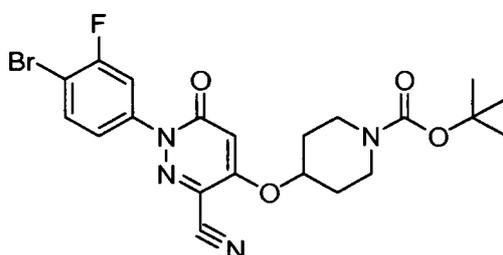
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo se preparó con un rendimiento del 51 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa C) sustituyendo 2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo por 2-(2-(4-bromo-2-fluorofenil)hidrazono)-3-oxopentanoato de (E)-dimetilo. EM (ESI) 343 (M+H).

5 Etapa D. Ejemplo 44

El ejemplo 44 se preparó con un rendimiento del 75 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 14 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo con EM (4A) en la mezcla de reacción. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41-1,51 (m, 9 H) 1,70 - 2,03 (m, 4 H) 3,39 - 3,67 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 4,36 - 4,76 (m, 1H) 6,27 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1H) 7,41 (d, J=9,23 Hz, 2 H). EM (ESI) 472 (M+H-tBu).

Ejemplo 45

4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



15 Etapa A. Preparación de 4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-carbamoil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

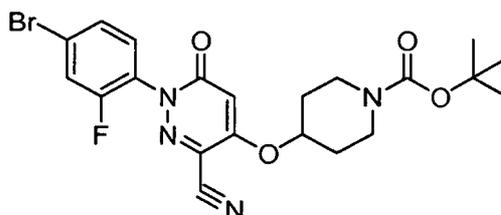
4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-carbamoil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa A) sustituyendo 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 43). EM (ESI) 511 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 45

25 El ejemplo 45 se preparó con un rendimiento del 82 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa B) sustituyendo 4-(3-carbamoil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-carbamoil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,79-1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, J=3,85 Hz, 2 H) 3,34 - 3,56 (m, 2 H) 3,59 - 3,88 (m, 2 H) 4,47 - 4,78 (m, 1H) 6,26 (s, 1H) 7,31 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,40 - 7,52 (m, 1 H) 7,60-7,76 (m, 1H). EM (ESI) 439 (M+H-tBu).

Ejemplo 46

4-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



30 Etapa A. Preparación de 4-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-carbamoil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 4-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-carbamoil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa A) sustituyendo 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-

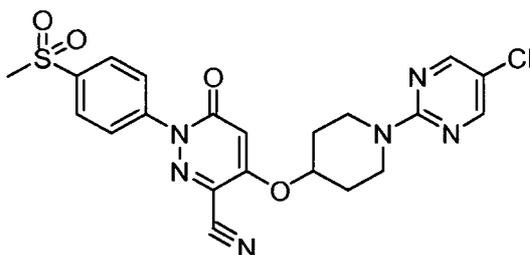
dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 44). EM (ESI) 511 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 46

El ejemplo 46 se preparó con un rendimiento del 78 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa B) sustituyendo 4-(3-carbamoil-1-(4-(metilsulfonyl) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por Butil 4-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-carbamoil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,79-1,94 (m, 2 H) 1,94 - 2,08 (m, J=3,85 Hz, 2 H) 3,29 - 3,54 (m, 2 H) 3,53 - 3,86 (m, 2 H) 4,36 - 4,78 (m, 1H) 6,26 (s, 1H) 7,10-7,37 (m, 2 H) 7,43 (d, J=8,80 Hz, 1 H). EM (ESI) 439 (M+H-tBu).

Ejemplo 47

10 4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



Etapa A. Preparación de sal de HCl de 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

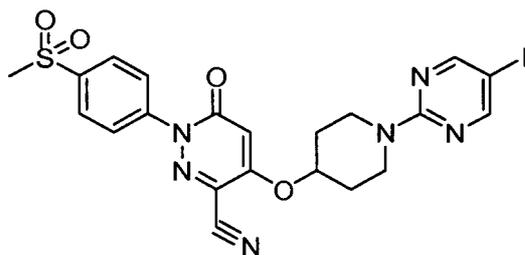
15 A una solución en agitación de 4-(3-ciano-1-(4-(metilsulfonyl) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,475 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (3,69 ml, 14,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et_2O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (2mLX2). Después de secar a vacío durante 2 horas, se obtuvieron 567 mg (90 %) de sal de HCl de 1-(4-(metilsulfonyl) fenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino. EM (ESI) 375 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 47

25 A una solución en agitación de HCl 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (124 mg, 0,33 mmol) en NMP (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió DIPEA (128 mg, 0,99 mmol) y 5-cloro-2-yodopirimidina (159 mg, 0,66 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 100°C bajo argón durante la noche. Se añadieron 15 ml de EtOAc a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~3ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 121 mg (75 %) de 4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido color canela. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,75 - 2,27 (m, 4 H) 3,08 (s, 3 H) 3,66 - 3,97 (m, 2 H) 3,97 - 4,24 (m, 2 H) 4,54 - 4,95 (m, 1 H) 6,34 (s, 1H) 7,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,07 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,24 (s, 2 H). EM (ESI) 487 (M+H).

Ejemplo 48

4-(1-(5-Iodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



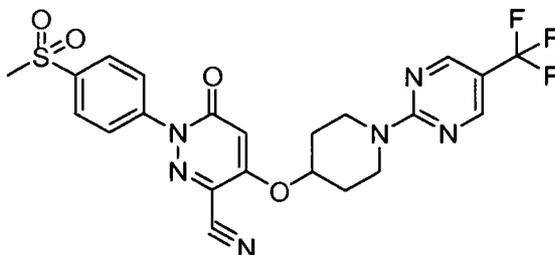
35

El ejemplo 48 se preparó con un rendimiento del 69 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 47 (etapa B) sustituyendo 5-cloro-2-yodopirimidina por 2-cloro-5-yodopirimidina. RMN 1 (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,83 -

2,02 (m, 2 H) 1,99 - 2,18 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,73 - 3,95 (m, 2 H) 3,95 - 4,24 (m, 2 H) 4,54 - 4,85 (m, 1 H) 6,33 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,96 - 8,20 (m, 2 H) 8,41 (s, 2 H). EM (ESI) 579 (M+H).

Ejemplo 49

1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



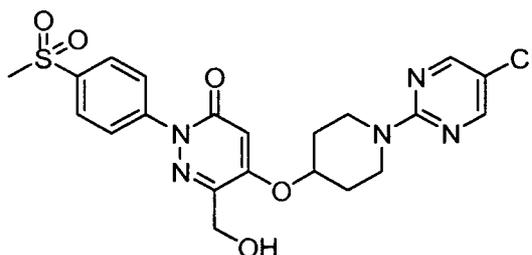
5

El ejemplo 49 se preparó con un rendimiento del 74 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 26 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por 4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (ejemplo 48). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,78 - 2,31 (m, 4 H) 3,09 (s, 3 H) 3,78 - 4,34 (m, 4 H) 4,54 - 4,97 (m, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 8,08 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,51 (s, 2 H). EM (ESI) 521 (M+H).

10

Ejemplo 50

6-(hidroximetil)-5-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona



15

Etapas A. Preparación de 4-(3-(hidroximetil)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución en agitación de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 18) (254 mg, 0,5 mmol) en THF/MeOH (1:1) (10 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió NaBH_4 (95 mg, 2,5 mmol) a 0°C en un baño de hielo bajo argón con cuidado. La mezcla de reacción se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante la noche. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/ Hexanos. Se obtuvieron 230 mg (95 %) de 4-(3-(hidroximetil)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco EM (ESI) 434 (M+H-tBu).

20

25

Etapas B. Preparación de sal de HCl de 6-(hidroximetil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona

A una solución en agitación de 4-(3-(hidroximetil)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,417 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,521 ml, 2,085 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et_2O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (2 ml x 2). Después de secar a vacío durante 2 horas, se obtuvieron 171 mg (100 %) de HCl de 6-(hidroximetil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona como un sólido blanquecino. EM (ESI) 380 (M+H).

30

35

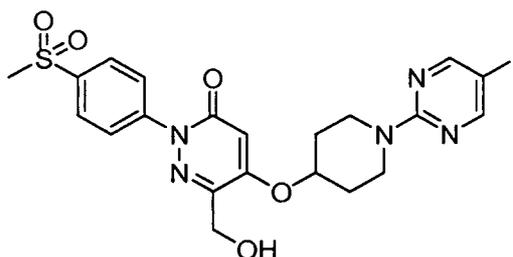
Etapas C. Ejemplo 50

A una solución en agitación de HCl de 6-(hidroximetil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona (18,97 mg, 0,05 mmol) en NMP (2 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió DIPEA (19,4 mg, 0,150 mmol)

y 5-cloro-2-yodopirimidina (24 mg, 0,1.0 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 100 °C bajo argón durante la noche. Se añadieron 15 ml de EtOAc a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 24 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 16 mg (62 %) de 5-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-(hidroximetil)- 2-(4-(metilsulfonyl) fenil) piridazin-3(2H)-ona como un sólido color canela. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 - 1,95 (m, 2 H) 1,98-2,22 (m, 2 H) 2,58 (s, 1 H) 2,96-3,16 (m, 3H) 3,61-3,83 (m, 2 H) 3,96 - 4,17 (m, 2 H) 4,48 - 4,82 (m, 3 H) 6,30(s, 1H) 7,88 (d, J=8,79Hz, 2H) 8,04 (d, J=8,35 Hz, 2H) 8,24 (s, 2H). EM (ESI) 492 (M+H).

10 Ejemplo 51

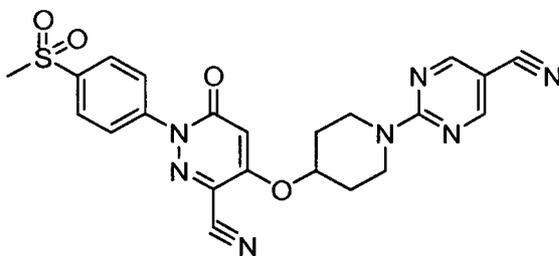
5-(hidroximetil)-5-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona



El ejemplo 51 se preparó con un rendimiento del 73 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 50 (etapa C) sustituyendo 5-cloro-2-yodopirimidina por 2-cloro-5-yodopirimidina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73-1,93 (m, 2 H) 1,98 - 2,21 (m, 2 H) 2,58 (s, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,61 - 3,83 (m, 2 H) 3,91 - 4,21 (m, 2 H) 4,47-4,93 (m, 3 H) 6,30 (s, 1 H) 7,88 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,04 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,40 (s, 2 H). EM (ESI) 584 (M+H).

Ejemplo 52

4-(1-(5-cianopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



20 Etapa A. Preparación de 2-cloropirimidin-5-carbonitrilo

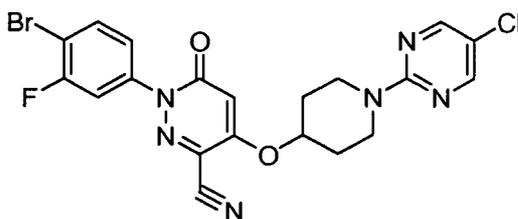
A una solución en agitación de 2-aminopirimidin-5-carbonitrilo (1,0 g, 8,33 mmol) en CH₃CN (15ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió cloruro de cobre (II) (1,679 g, 12,5 mmol) y nitrito de terc-butilo (1,288 g, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se situó en un baño de aceite precalentado (60°C) bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de éter. El material insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 723 mg (6 1 %) de 2-cloropirimidin-5- carbonitrilo como un sólido color canela. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,90 (s, 2 H).

Etapa B. Ejemplo 52

El ejemplo 52 se preparó con un rendimiento del 60 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 32 (etapa B) sustituyendo 5-cloro-2-yodopirimidina por 2-cloropirimidin-5-carbonitrilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,89 - 2,20 (m, 4 H) 3,09 (s, 3 H) 4,00 - 4,10 (m, 2 H) 4,10 - 4,20 (m, 2 H) 4,71 - 5,07 (m, 1H) 6,34 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,08 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,52 (s, 2 H). EM (ESI) 478 (M+H).

Ejemplo 53

1-(4-Bromo-3-fluorofenil)-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



Etapa A. Preparación de sal de HCl de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

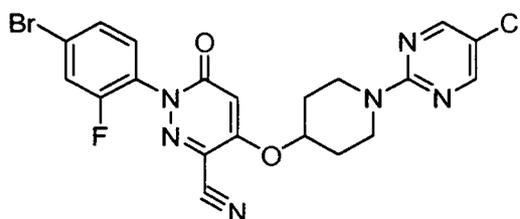
5 A una solución en agitación de 4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (493 mg, 1,0 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,25 ml, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (2mlX2). Después de secar a vacío durante 2 horas, se obtuvieron 411 mg (100 %) de sal de HCl de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino. EM (ESI) 393 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 53

15 El ejemplo 53 se preparó con un rendimiento del 87 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 47 (etapa B) sustituyendo HCl de 1-(4-(metilsulfonyl) fenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por sal de HCl de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,85 - 2,01 (m, 2 H) 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 3,48 (s, 1H) 3,72 - 3,94 (m, 2 H) 3,96 - 4,21 (m, 2 H) 4,48 - 4,94 (m, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J=9,01, 2,42 Hz, 1H) 7,62-7,80 (m, 1 H) 8,24 (s, 2 H). EM (ESI) 507 (M+H).

Ejemplo 54

1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



20

Etapa A. Preparación de sal de HCl de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

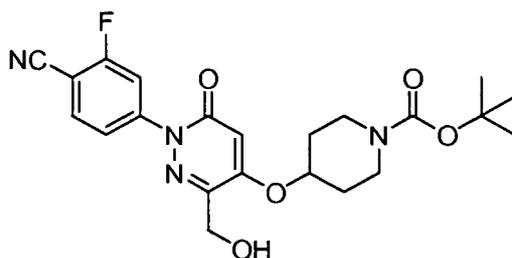
25 A una solución en agitación de 4-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (493 mg, 1,0 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,25 ml, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con éter (2mlX2). Después de secar a vacío durante 2 horas, se obtuvieron 334 mg (85 %) de sal de HCl de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino. EM (ESI) 393 (M+H).

30 Etapa B. Ejemplo 54

35 El ejemplo 54 se preparó con un rendimiento del 91 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 47 (etapa B) sustituyendo HCl 1-(4-(metilsulfonyl) fenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por sal de HCl de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79 - 2,20 (m, 4 H) 3,72 - 3,95 (m, 2 H) 3,95 - 4,20 (m, 2 H) 4,48 - 4,90 (m, 1H) 6,31 (s, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1H) 7,44 (d, J=9,23 Hz, 2 H) 8,24 (s, 2 H). EM (ESI) 507 (M+H).

Ejemplo 55

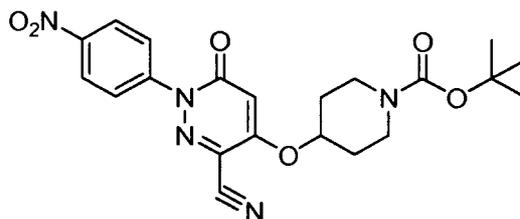
4-(1-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 A una solución en agitación de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (27,2 mg, 0,1mmol) en THF/MeOH (1:1) (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió NaBH₄ (18,9mg, 0,5 mmol) a 0 °C en un baño de hielo bajo argón con cuidado. La mezcla de reacción se dejó que calentara hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante la noche. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/ Hexanos. Se obtuvieron 37 mg (82 %) de 4-(1-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 - 1,53 (m, 9 H) 1,68-1,88 (m, 2 H) 1,88 - 2,09 (m, 2 H) 2,51 (t, J=5,93 Hz, 1H) 3,20 - 3,49 (m, 2 H) 3,54 - 3,76 (m, 2 H) 4,43 - 4,63 (m, 1 H) 4,69 (d, J=5,71 Hz, 2 H) 6,23 (s, 1 H) 7,53 - 7,85 (m, 3 H). EM (ESI) 389 (M+H-tBu).

Ejemplo 56

- 15 4-(3-ciano-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A. Preparación de 4-nitrobenzenodiazonio

- 20 4-Nitrobenzenodiazonio se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa A) sustituyendo 4-(metilsulfonil)anilina por 4-nitroanilina. La mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de 2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo

2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de terc-butilo se preparó con un rendimiento del 94 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa B) sustituyendo 4-(metilsulfonil)benzenodiazonio por 4-nitrobenzenodiazonio. EM (ESI) 324 (M+H).

- 25 Etapa C. Preparación de 4-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo

4-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo se preparó con un rendimiento del 48 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 18 (etapa C) sustituyendo (E)-dimetil-2-(2-(4-(metilsulfonil) fenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato por 2-(2-(4-nitrofenil) hidrazono)-3-oxopentanodioato de (E)-dimetilo. EM (ESI) 292 (M+H).

- 30 Etapa D. Preparación de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metil

4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-iloxi)-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo se preparó con un rendimiento del 67 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 14 sustituyendo 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 4-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo con EM (4A) en la mezcla de reacción. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 - 1,52 (m, 9 H) 1,75-2,21 (m, 4 H) 3,55 (d, J=3,30 Hz, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,38 - 4,94 (m, 1H) 6,28 (s, 1H) 7,88 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,32 (d, J=8,79 Hz, 2 H). EM (ESI) 419 (M+H-tBu).

Etapa E. Preparación de 4-(3-carbamoil-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo

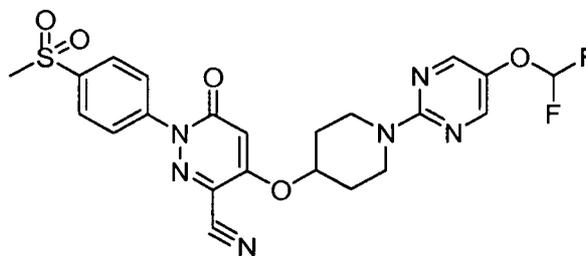
4-(3-carbamoil-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se preparó con un rendimiento del 100 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa A) sustituyendo 4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo por 4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-iloxi)-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo. EM (ESI) 404 (M+H).

Etapa F. Ejemplo 56

El ejemplo 56 se preparó con un rendimiento del 93 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 31 (etapa B) sustituyendo 4-(3-carbamoil-1-(4-(metilsulfonyl) fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(3-carbamoil-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,44-1,50 (m, 9 H) 1,76-1,94 (m, 2 H) 1,94-2,18 (m, 2 H) 3,28 - 3,55 (m, 2 H) 3,58 - 3,95 (m, 2 H) 4,36 - 4,89 (m, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 7,84 (d, J=9,34 Hz, 2 H) 8,35 (d, J=8,79 Hz, 2 H). EM (ESI) 386 (M+H-tBu).

Ejemplo 57

4-(1-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



Etapa A. Preparación de 2-(metiltio)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

A una solución en agitación de 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina (950 mg, 4,63 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,77 g, 6,95 mmol), acetato de potasio (1,36 g, 13,90 mmol), y diacetoxipaladio (104 mg, 0,463 mol). La suspensión resultante se desgasificó con argón durante 15 min y se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. EtOAc (10 ml) se le añadió a la mezcla de reacción, que se lavó con salmuera (15 mlx3). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de 2-(metiltio) pirimidin-5-ol

A una solución en agitación de 2-(metiltio)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidina (de la etapa A) (1,167 g, 4,63 mmol) en THF/ H_2O (20 ml 1:1) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió perborato de sodio tetrahidratado (2,137 g, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (10 ml) a la mezcla de reacción, que se lavó con salmuera (15 mlx3). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto era muy insoluble, por lo tanto se usó directamente para la siguiente etapa. EM (ESI) 143 (M+H).

Etapa C. Preparación de 5-(difluorometoxi)-2-(metiltio)pirimidina

A una solución en agitación de 2-(metiltio)pirimidin-5-ol (de la etapa B) (71 mg, 0,50 mmol) en CH_3CN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió K_2CO_3 (0,69 g, 5,0 mmol) y se siguió con 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona (286 mg, 1,5 mmol). El tubo de reacción se selló y se calentó a 80 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (10 ml) a la mezcla de reacción, que se lavó con salmuera (15 mlx3). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice ce 40g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 23 mg (23 % para tres etapas) de 5-(difluorometoxi)-2-(metiltio)pirimidina como un sólido blanquecino. EM (ESI) 193 (M+H).

Etapa D. Preparación de 5-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)pirimidina

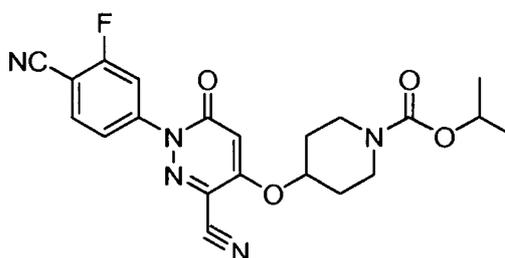
A una solución en agitación de 5-(difluorometoxi)-2-(metiltio)pirimidina (19 mg, 0,10 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió MCPBA (74 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a vacío bajo presión reducida y producto bruto se usó directamente para la siguiente etapa. EM (ESI) 225 (M+H).

Etapa E. Ejemplo 57

A una solución en agitación de 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo HCl (ejemplo 47 etapa A) (41 mg, 0,10 mmol) en NMP (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió DIPEA (38,8 mg, 0,30 mmol) y 5-(difluorometoxi)-2-(metilsulfonyl)pirimidina (22,4 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante de reacción se calentó a 100 °C bajo argón durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 15 ml de EtOAc a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua (15 ml), y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~3 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 24 g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 20 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 8 mg (15 % para dos etapas) de 4-(1-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido color canela RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 - 2,27 (m, 4 H) 3,08 (s, 3 H) 3,66 - 3,97 (m, 2 H) 3,97 - 4,24 (m, 2 H) 4,54 - 4,95 (m, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,07 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,24 (s, 2 H). EM (ESI) 519 (M+H).

Ejemplo 58

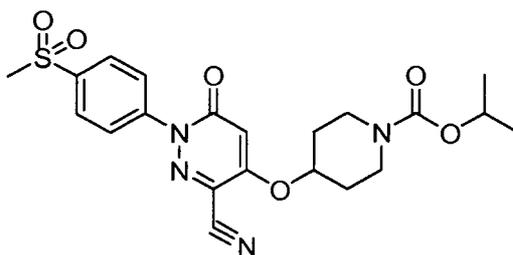
4-(3-ciano-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de isopropilo



A una solución en agitación de sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (ejemplo 36, etapa A) (19 mg, 0,05 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente bajo argón se le añadió TEA (0,014 ml, 0,10 mmol) y carbonoclorhidrato de isopropilo (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM (~2 ml) y se cargó sobre una columna en gel de sílice de 40g ISCO que se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 %/Hexanos. Se obtuvieron 15 mg (43 %) de 4-(3-ciano-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de isopropilo como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 - 7,81 (1 H, m), 7,56 - 7,72 (2 H, m), 6,30 (1 H, s), 4,82 - 5,04 (1 H, m, J=6,6, 6,3, 6,2, 6,2 Hz), 4,65 (1 H, ddd, J=7,0, 3,4, 3,3 Hz), 3,65 - 3,84 (2 H, m), 3,37 - 3,61 (2H, m), 1,96 - 2,12 (2 H, m), 1,81 - 1,96 (2 H, m), 1,13 - 1,33 (6 H, m). EM (ESI) 426 (M+H).

Ejemplo 59

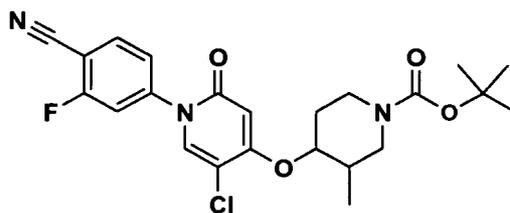
4-(3-ciano-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de isopropilo



El ejemplo 59 se preparó con un rendimiento del 47 % de acuerdo con procedimientos descritos en el ejemplo 50 (etapa C) sustituyendo la sal de HCl de 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo por HCl 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-4-(piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (ejemplo 47 etapa A). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,09 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,85 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,32 (1 H, s), 4,96 (1 H, t, J=6,3 Hz), 4,49 - 4,78 (1H, m), 3,60 - 3,93 (2 H, m), 3,40 - 3,64 (2 H, m), 3,10 (3 H, s), 1,77 - 2,12 (4 H, m), 1,28 (6 H, d, J=6,0 Hz). EM (ESI) 461 (M+H).

Ejemplo 60

Preparación de 4-(5-cloro-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de trans-terc-butilo



Etapa A. Preparación de 4-(5-cloro-4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo

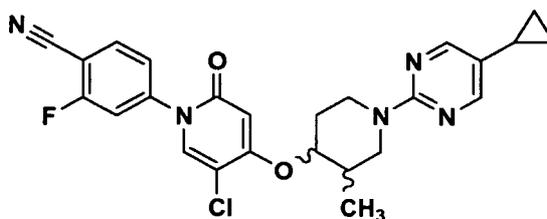
Una mezcla de 2-fluoro-4-yodobenzonitrilo (4000 mg, 16,19 mmol), 5-cloro-4-hidroxipiridin-2(1H)-ona (2357 mg, 16,19 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (778 mg, 3,24 mmol), yoduro de cobre (I) (617 mg, 3,24 mmol) y carbonato de potasio (4476 mg, 32,4 mmol) en DMSO (40 ml) se agitó a 140 °C bajo N₂ durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH hasta ~ 2 (papel de pH). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (400 ml, 2X). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite oscuro. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (07 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un aceite marrón (3,2 g, 43,3 %). EM (ESI) 265 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 60

A una mezcla de 4-(5-cloro-4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo (193 mg, 0,729 mmol), 4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (173 mg, 0,802 mmol) y trifetilfosfina (230 mg, 0,875 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió DEAD (0,129 ml, 0,875 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexano) para proporcionar 4-(5-cloro-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)-3-metilpiperidin-100-carboxilato de trans-terc-butilo (183,5 mg, 50,1 %) como un sólido naranja. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ ppm 7,99 - 8,15 (m, 2 H), 7,80 (dd, J=10,55, 1,76 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J=8,35, 1,76 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,67 - 4,84 (m, 1 H), 3,52 (ap. s.a., 2 H), 3,18 (ap. s.a., 2 H), 1,99 (ap. s.a., 1 H), 1,82 (ap. s.a., 1 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 0,90 (d, J=7,03 Hz, 3 H). EM (ESI) 406 (M-56+H).

Ejemplo 61

Preparación de isómeros cis y trans de 4-(5-cloro-4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo



25 Etapa A. Preparación de clorhidrato de 4-(5-cloro-4-(3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo

A una solución de 4-(5-cloro-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de trans-terc-butilo (200 mg, 0,433 mmol) en MeOH (1,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido clorhídrico (2,5 ml, 10,00 mmol, 4,0 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se evaporó bajo presión reducida. El residuo se evaporó conjuntamente con etanol (2X) para dar 198 mg del compuesto del título como un sólido naranja. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) 362 (M+H).

Etapa B. Ejemplo 61

Una mezcla de clorhidrato de 4-(5-cloro-4-(3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo (159 mg, 0,399 mmol), 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (67,9 mg, 0,439 mmol) y carbonato de potasio (221 mg, 1,597 mmol) en DMSO (1,5 ml) se calentó a 90-110 °C durante 40 h y después se añadió carbonato de potasio adicional (110 mg, 0,788 mmol). La mezcla resultante se calentó de forma continua a 100 °C durante la noche y después se particionó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexano) para proporcionar cis-4-(5-cloro-4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo (10,2 mg, 5 %, mancha superior en la placa de TLC) como un sólido amarillito claro y para proporcionar trans-4-(5-cloro-4-(1-(5-

ciclopropilpirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2- fluorobenzonitrilo (34,4 mg, 15 %, mancha inferior en la placa de TLC) como un sólido amarillo claro. Isómeros cis: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (s, 2 H), 7,76 (t, J=7,42 Hz, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H), 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1H), 4,48 - 4,62 (m, 2 H), 4,16 (td, J=8,80, 3,85 Hz, 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 2,98 (dd, J=13,75, 9,90 Hz, 1 H), 2,18-2,30 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,63-1,77 (m, 2 H), 1,08 (d, J=6,60 Hz, 3 H), 0,89 - 0,95 (m, 2 H), 0,57 - 0,62 (m, 2 H). EM (ESI) 480 (M+H). Isómeros trans: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (s, 2 H), 7,76 (t, J=7,42 Hz, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,58 (ap. s.a., 1 H), 4,29 - 4,42 (m, 2 H), 3,28 - 3,40 (m, 2 H), 2,01 - 2,17 (m, 2 H), 1,77 - 1,89 (m, 1 H), 1,68 - 1,77 (m, 1 H), 0,99 - 1,12 (m, 3 H), 0,85 - 0,97 (m, 2 H), 0,51 - 0,63 (m, 2 H). EM (ESI) 480 (M+H).

10 **Ensayo(s) para actividad del receptor acoplado a proteína G GPR119**

Se determinó la modulación in vitro de GPR1 119 humano recombinante como sigue.

Ensayo de AMPc de HIT-T15

15 Se adquirió una línea celular de insulinomas de hámster HIT-T15 de ATCC y se hizo crecer en el medio recomendado por ATCC (es decir, medio de cultivo: Medio F12K (Invitrogen 21127-022; suero de caballo D al 10%; y 2,5 % de FBS).

20 Para realizar el ensayo de AMPc, se plaquean las células que expresan un receptor de GPR119 en placas de 96 pocillos (por ejemplo, BD Falcon: REF 353948, cara negra, fondo transparente, superficie de TC) a una densidad de aproximadamente 4,5 X 10⁴ células por pocillo en medio de cultivo, y se incubaron durante toda la noche. Tras la incubación, se retiró el medio de crecimiento de los pocillos, seguido de un único aclarado con el tampón de ensayo del kit de AMPc de HITHUNTER® (100 µl/pocillo). Tras el aclarado, se añaden 20 µl de tampón de ensayo a cada pocillo, seguido de la adición de 10 µl de una concentración 3X de solución de trabajo del compuesto. Después, la solución se mezcla bien. El intervalo de concentración final del compuesto es de desde aproximadamente 10⁻⁵ M hasta aproximadamente 10⁻¹¹ M. Se incuba la reacción a 37 °C, en CO₂ al 5% durante al 1 hora. Tras la incubación, se determina la concentración de AMPc usando el kit de AMPc de HITHUNTER® de acuerdo con el protocolo del fabricante.

25 Ensayo de AMPc inducible por Tet humano

Las líneas celulares que expresan el GPR119 se generan usando el sistema de expresión génica inducible por tetraciclina Flp-In-T-REx 293 y se cultivan en medio de cultivo que comprende los siguientes componentes: DMEM N.º 11965, FBS al 10 %, L-glutamina 2 mM, Higromicina B 200 µg/ml y blastidina 15 ug/ml.

30 Para los ensayos de AMPc, las células se plaquean en placas de 96 pocillos (por ejemplo BD Falcon: REF 353948, cara negra, fondo transparente, superficie de TC) a una densidad de aproximadamente 4,5 X 10⁴ células por pocillo en medio de crecimiento que contiene 1,0 ug/ml de tetraciclina (1,0 mg/ml de solución madre). Después, se incuban las células durante 48 horas a 37 °C.

35 Tras la incubación, se retira el medio de crecimiento de los pocillos, y se aclaran los pocillos (una vez) con tampón de ensayo del kit de AMPc de HITHUNTER® (100 µl/pocillo). Tras el lavado, se añaden 20 µl de tampón de ensayo a cada pocillo, seguido de la adición de 10 µl de una concentración 3X de solución de trabajo del compuesto. Después, la solución se mezcla. El intervalo de concentración final del compuesto es de desde aproximadamente 10⁻⁵ M hasta aproximadamente 10⁻¹¹ M. Después, se incuban los reactivos a 37 °C en CO₂ al 5% durante 1 hora.

40 El protocolo del fabricante se puede seguir para la determinación de AMPc. Para los ensayos de AMPc de HIT-T15 descritos anteriormente se destaca el protocolo del kit de AMPc de HITHUNTER® .

Se analizaron los compuestos de la presente invención en el ensayo de AMPc inducible por Tet humano descrito justo anteriormente y se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	hGPR119 CE ₅₀ (nM)
11	4603
16	3392
18	4010
26	5
31	83

(cont.)

34	3
38	8
42	107
45	95

Ensayo de luciferasa

5 Las células HEK 293 se pueden plaquear en placas BD de cara negra/fondo transparente de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina a una densidad de aproximadamente 3×10^4 células/pocillo en medio de cultivo. El medio de crecimiento puede comprender lo siguiente: D-MEM (N.º cat 12430) con alto contenido en glucosa y suero bovino fetal al 10%.

Las células se pueden transfectar con vectores que comprenden secuencias de GPR119 nativo o no nativo usando vectores disponibles comercialmente (por ejemplo, Stratagene) y reactivos de transfección. Para transfectar las células se pueden seguir los protocolos estándar del fabricante. Tras la transfección, se puede retirar el medio de transfección y añadir el medio de ensayo a los pocillos de las placas de ensayo.

10 Una vez que están preparadas las placas de ensayo, se pueden hacer las placas de dilución del compuesto. Para hacerlo, preparar una primera placa de dilución del compuesto usando una concentración 10 mM del compuesto de interés diluida a aproximadamente 1 mM en DMSO. Después, hacer diluciones semilogarítmicas de 12 puntos (en DMSO) usando un manipulador de líquidos automatizado. Después, hacer una segunda placa de dilución diluyendo los pocillos de la primera placa diez veces (10X) usando medio de ensayo. Una vez se completan las placas, la dosis más alta es de aproximadamente 10 μ M y la dosis más baja es de aproximadamente 0,03 nM.

Una vez se completan las placas de dilución, se pueden añadir aproximadamente 10 μ l de la dilución del compuesto 10X a la placa de ensayo que contiene el medio de ensayo de células transfectadas de forma transitoria. Golpear ligeramente la placa con los dedos para mezclar los reactivos e incubar la placa durante toda la noche a 37 °C, O₂ al 95%, y CO₂ al 5% en una incubadora.

20 Tras la incubación, se puede usar un sistema de ensayo de luciferasa (por ejemplo, el sistema de ensayo de luciferasa STEADY-GLO® de Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Tras completar la reacción, medir inmediatamente la lectura de salida del ensayo usando un luminómetro de recuento superior.

Prueba oral de tolerancia a la glucosa en ratón

25 Veinticuatro (24) ratones C57BL/6J macho (8-10 semanas de edad, peso promedio de 28 g) se dispusieron aleatoriamente en 4 grupos (1 ratón/jaula) de 6 ratones por grupo, en base a la glucosa en plasma recibida y al peso corporal. Antes de iniciar el estudio, se alimentó a los ratones durante la noche y se pesaron a la mañana siguiente y se colocaron en el laboratorio de experimentación. Tras 30 min en el entorno, se sacó sangre de la punta de la cola de los ratones a -30 min e inmediatamente recibieron la primera administración oral de vehículo (Metocel al 0,5%, Tween 80 al 0,1% en agua) o soluciones del compuesto (5 ml/kg). En el tiempo 0, se sacó sangre de los ratones y recibieron glucosa al 50% (2 g/kg), para iniciar la prueba de tolerancia a la glucosa (oGTT). Se sacó sangre de los ratones 30, 60 y 120 min tras la carga de glucosa. Las muestras de sangre se extrajeron en EDTA de potasio, se colocaron en hielo durante el estudio y posteriormente se centrifugaron durante 10 min a 3000 rpm a 4 °C. Las muestras de plasma se diluyeron 11 veces para el análisis de glucosa en el sistema COBAS MIRA® (Roche Diagnostics). Se calculó la superficie bajo la curva (AUC) a partir de los datos del ciclo temporal de glucosa en plasma usando la regla del trapecio con la glucosa en plasma en ayuno como valor de referencia (Programa informático GraphPad Prism). Se determinó la significancia estadística de los cambios en las AUC de glucosa resultante de los distintos tratamientos mediante un ANOVA unidireccional, seguido de una prueba de Dunnett usando el grupo de vehículo como control (programa JMP, edición 5.1.2).

Utilidades y combinaciones

40 A. Utilidades

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor del GPR119, y, en consecuencia, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor GPR119. Mediante la activación del receptor GPR119, los compuestos de la presente invención se pueden emplear preferentemente para incrementar la producción de insulina o incrementar la secreción de GLP-1, o ambas.

45 En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratar, evitar, o ralentizar la progresión de diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares

asociadas con diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones constituyentes, enfermedades inflamatorias y otros males. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, apoplejía, insuficiencia cardiaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, restenosis vascular, enfermedad arterial periférica, trastornos lipídicos, enfermedad ósea (incluyendo osteoporosis), SOPQ, lipodistrofia asociada a la proteasa VIH, glaucoma y enfermedades inflamatorias, tales como, soriasis, artritis reumatoide y artrosis, y tratamiento de efectos secundarios relacionados con la diabetes, lipodistrofia y osteoporosis de tratamiento corticoesteroides.

El síndrome metabólico o "síndrome X" se describe en Ford et al., J. Am. Med. Assoc., 287:356-359 (2002) y Arbeeney et al Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24 (2001)

B. Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su ámbito composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéutico activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros agonistas del receptor de GPR40 o uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes liporredutores, anorexígenos, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen insulina y análogos de insulina (por ejemplo, insulina LysPro, formulaciones inhaladas que comprenden insulina); péptidos tipo glucagón; sulfonilureas y análogos (por ejemplo, clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipicida, gliburida, glimepirida, repaglinida, meglitinida); biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina, buformina); alfa2-antagonistas e imidazolininas (por ejemplo, midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan); otros secretagogos de insulina (por ejemplo, linoglririda, insulintropina, exendina-4, sal (E)-2-butenodioato de N,N-dimetil-N'-[2-(4-morfolinil)fenil]guanidina (BTS-675820), (-)-N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina (A-4166)); tiazolidindionas y agonistas PPAR-gamma (por ejemplo, ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona); agonistas PPAR-alfa, por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozil); agonistas duales PPAR alfa/gamma (por ejemplo, muraglitazar, peliglitazar); inhibidores SGLT2 (por ejemplo, 3-(benzo[b]furan-5-il)-2',6'-dihidroxi-4'-metilpropiofenona-2'-O-(6-O-metoxicarbonil)-β-d-glucopiranosido (T-1095 Tanabe Seiyaku), florizina, TS-033 (Taisho), dapagliflozina (BMS), sergiflozina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)); inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I (por ejemplo, AMG221, INCB 13739); inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, y denagliptina); agonistas del receptor de péptido tipo glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo, Exenatide (Byetta), NN2211 (Liraglutide, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUN E7001 (Daiichi/ Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) y Exendina-4 (PC-DACTM); inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, los descritos en el documento WO 99/26659); agonistas de RXR (por ejemplo, reglitazar (JTT-501), 5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (MCC-555), 5-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)-4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (MX-6054), DRF2593, farglitazar, (±)-5-[[2,4-dioxotiazolidin-5-il]metil]-2-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]-metil]benzamida (KRP-297), ácido 6-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)ciclopropil]-3-piridincarboxílico (LG100268)); inhibidores de la oxidación de ácidos grasos (por ejemplo, clomoxir, etomoxir; inhibidores de α-glucosidasa: precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, 2,6-didesoxi-2,6-imino-7-O-β-D-glucopiranosil-D-glicero-L-gulo-heptitol (MDL-25,637), camiglibosa); beta-agonistas (por ejemplo, éster metílico del ácido [4-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 35135), ácido 2-[4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi]amino]propil]fenoxi]-acético (BRL 37344), 4-[(3R)-3-bis[[2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]butil]-benzamida (Ro 16-8714), 2-[4-[2-[[2S)-2-hidroxi-3-fenoxipropil]amino]etoxi]fenoxi]-N-(2-metoxietil)-acetamida (ICI D7114), sal disódica del ácido 5-[(2R)-2-[[2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi]amino]propil]-3-benzodioxol-2,2-dicarboxílico (CL 316,243), TAK-667, AZ40140); inhibidores de fosfodiesterasa, ambos tipos cAMP y cGMP (por ejemplo, sildenafil, clorhidrato de 9-((1S,2R)-2-fluoro-1-metilpropil)-2-metoxi-6-(1-piperazinil)purina (L-686398), L-386,398); agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida); inhibidores de lipoxigenasa (por ejemplo, masoprocal); análogos de somatostatina (por ejemplo, lanreotida, seglitida, octreotida); agonistas de glucagón (por ejemplo, BAY 276-9955); agonistas de señalización de insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B (por ejemplo, 2-[2-(1,1-dimetil-2-propenil)-1H-indol-3-il]-3,6-dihidroxi-5-[7-(3-metil-

2-butenil)-1H-indol-3-il]-2,5-ciclohexadien-1,4-diona (L-783281), TER17411, TER17529); inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, GP3034); análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos (por ejemplo, ácido nicotínico, acipimox, N-ciclohexil-2'-O-metil-adenosina (WAG 994)); agentes estimulantes del transporte de glucosa (por ejemplo, ácido 4-cloro- α -[(4-metilfenil)sulfonil]-bencenoheptanoico (BM-130795));

5 inhibidores de sintasa cinasa de glucosa (por ejemplo, cloruro de litio, CT98014, CT98023); agonistas del receptor de galanina; antagonistas del receptor de quimiocina CCR2/5 (por ejemplo, NCB3284, MK-0812, INCB8696, maraviroc (Pfizer) y vicriviroc); agonistas del receptor de tiroides (por ejemplo, KB-2115 (KaroBio)); activadores de glucocinasa (por ejemplo, RO- 27-4375, RO-28-1675 (Roche), ácido 6-[[3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1S)-1-metil-2-feniletoxi]benzoil]amino]-3-piridincarboxílico (GKA-50 AstraZeneca)); agonistas de GPR119 (por ejemplo,

10 éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[[3-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-1-piperidincarboxílico (PSN-632408 OSI Prosidion)); agonistas de GDIR (por ejemplo, APD668 (Arena)); moduladores de GPR40 (por ejemplo, ácido (S)-4-(dimetilamino)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-oxobutanoico, 6-cloro-2-(4-clorobencilio)-1-(4-(metoximetoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol).

Ejemplos de agentes liporredutores adecuados y agentes antiateroescleróticos para su uso en combinación con los

15 compuestos de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de secreción de MTP/ApoB (por ejemplo, dirlopatida, N-(2,2,2-trifluoroetil)-9-[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]-1-piperidinil]butil]-9H-fluoreno-9-carboxamida, metanosulfonato, CP-741952 (Pfizer), SLx-4090 (Surface Logix)); inhibidores de HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina); inhibidores de escualeno sintetasa, agonistas de PPAR alfa y derivados de ácido fibrico (por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozil);

20 inhibidores de ACAT; inhibidores de lipoxigenasa; inhibidores de de absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba); agonistas del receptor de tiroides (por ejemplo, como se expone anteriormente); inhibidores del cotransportador de Ilea Na⁺/ácido biliar (por ejemplo, compuestos divulgados en *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999)); reguladores por aumento de la actividad del receptor de LDL (por ejemplo, (3R)-3-[(13R)-13-hidroxi-10-oxotetradecil]-5,7-dimetoxi-1(3H)-isobenzofuranona (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) y (3 α ,4 α ,5 α)-4-(2-propenil)-colestano-3-ol (Eli Lilly); antioxidantes del ácido biliar (por ejemplo, WELCHOL®, COLESTID®, LoCholest y QUESTRAN®; derivados del ácido fibrico, tales como Atromid, LOPID® y Tricot); inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, torcetrapib y (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); ácido nicotínico y derivados del mismo (por ejemplo,

25 niacina, acipimox); inhibidores de PCSK9; agonistas de LXR (por ejemplo, los divulgados en la publicación de la solicitudes de patente de los EE. UU. N.º 2003/01814206, 2005/0080111 y 2005/0245515); inhibidores de lipoxigenasa (por ejemplo, tales como derivados de benzimidazol, como se divulga en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO, como se divulgan en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como se divulga en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, como se divulga por Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced

30 atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), y por Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999)).

Agentes hipolipidémicos preferentes son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, y rosuvastatina.

Ejemplos de agentes antihipertensores para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención

40 incluyen bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes de canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benziazida, ácido etacrínico, tricinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina (por ejemplo, alisquireno), inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenoprilo, fosinoprilo, enalaprilo,

45 ceranoprilo, cilazoprilo, delaprilo, pentoprilo, quinaprilo, ramiprilo, lisinoprilo), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), agonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán, y compuestos divulgados en las patentes de los EE. UU. N.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonistas duales ET/AII (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos,

50 agonistas centrales alfa (por ejemplo, clonidina), alfa bloqueantes (por ejemplo, prazosina), vasodilatadores arteriales (por ejemplo, minoxidilo), simpatolíticos (por ejemplo, resperina), inhibidores de renina (por ejemplo, alisquireno (Novartis)).

Ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un antagonista del receptor cannabinoide 1 o agonista inverso (por ejemplo, rimonabant, (4S)-3-(4-clorofenil)-N-[(4-clorofenil)sulfonil]-4,5-dihidro-N'-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-carboximidamida (SLV 319), CP-945598 (Pfizer), Surinabant (SR-147778, Sanofi-Aventis), N-[(1S,2S)-3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propanamida (Merck) y los analizados en Hertzog, D.L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004)); un agonista beta 3 adrenérgico (por ejemplo, rafabegron (AJ9677, Takeda/Dainippon),

60 N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxiopropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida (L750355, Merck), o CP331648 (Pfizer), u otros agonistas beta 3 conocidos, como se divulga en las patentes de los EE. UU. N.º 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, siendo preferentes rafabegron, N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-amino-3-piridinil)oxi]-2-hidroxiopropil]amino]etil]fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida, y CP331648); un inhibidor de lipasa (por ejemplo, orlistat o cetilistat, siendo preferente orlistat);

un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina, Abbott y tesofensina, Neurosearch) siendo preferente sibutramina; un inhibidor de recaptación de dopamina (por ejemplo, bupropión, GSK); o agonista de 5-HT_{2C}, (por ejemplo, clorhidrato de lorcaserina (Arena), WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-octahidro-7bH-ciclopenta-[b][1,4]diazepino[6,7,1h]indolo], siendo preferente el clorhidrato de lorcaserina); antagonistas de receptor de 5-HT₆ (Suven, Biovitrum, Epix), anti-epilépticos topiramato (Johnson & Johnson) y zonisamida, un agonista del factor neurotrófico ciliar (por ejemplo, AXOKINE® (Regeneron); factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), antagonistas de orexina, moduladores del receptor de histamina -3 (H3), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR) (por ejemplo, GSK-856464 (GlaxoSmith- Kline), T-0910792 (Amgen)); inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) (por ejemplo, BAY-74-4113 (Bayer)); inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (por ejemplo, N-(4-(4-isopropoxifenoxi)fenil)but-3-in-2-il)acetamida (A-80040, Abbott), (R)-antracen-9-il-(3-(morfolin-4-carbonil)-1,4'-bipiperidin-1'-il)metanona (CP-640186, Pfizer)), inhibidores de SCD-1 como se describe por Jiang et al., Diabetes, 53 (2004), (abs 653-p); agonistas del receptor de amilina (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 2005/025504); agonistas del receptor de tiroideos (por ejemplo, como se expone anteriormente); antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHSR) (por ejemplo, A-778193 (Abbott), leptina y miméticos de leptina (por ejemplo, OB-3 (Aegis/Albany Medical College), análogos de leptina A-100 y A-200 (Amgen), CBT-001452 (Cambridge Biotechnology), ML-22952 (Millennium)), agonista del receptor de PYY (por ejemplo, AC-162352 (Amilin), PYY-3-36 (Emisphere), PYY(3-36)NH₂ (Unigene)), agonistas de NPY-Y4 (7TM Pharma, documento WO 2005/089786(A2,A3)-1), antagonistas de NPY-5 (por ejemplo, NPYSRA-972 (AstraZeneca), GW-594884A (GlaxoSmithKline), J-104870 (Banyu)); inhibidores de secreción de MTP/apoB (como se expone anteriormente), y/o un agente anoréctico.

El agente anorexígeno, que se puede emplear opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención, incluye dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo preferente la dexamfetamina.

Otros compuestos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, SR-27895B); antagonistas del receptor de galanina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, N-acetil-L-norleucil-L-glutamín-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-D-triptofil-glicinamida, (HP-228); miméticos de urocortina, antagonistas de CRF y proteínas de unión de CRF (por ejemplo, mifepristona (RU-486), urocortina).

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con inhibidores de proteasa VIH, incluyendo, pero sin limitación, REYATAZ® y KALETRA®.

Ejemplos de agentes potenciadores de la memoria adecuados, agentes antidemencia o agentes promotores de la cognición para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ARICEPT®, razadina, donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo y fisostigmina.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, NSAIDS, prednisona, paracetamol, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa, prednisolona, metilprednisolona, dexametazona, flucetazona, betametazona, hidrocortisona, beclometasona, REMICADE®, ORENCIA® y ENBREL®.

Las patentes y solicitudes de patente mencionadas anteriormente se incorporan al presente documento por referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference, como en las patentes expuestas anteriormente, o como se determina de otro modo por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en la forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual, bucal, parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas estériles inyectables); por vía nasal, incluyendo la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de unidad de dosificación que contienen diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

Al llevar a cabo el procedimiento de la invención para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas, se empleará una composición farmacéutica que contenga los compuestos de fórmula I, con o sin otro(s) agente(s) antidiabético(s) y/o agente(s) antihiperlipidémico(s) y/o otro tipo de agentes terapéuticos en asociación con un diluyente o vehículo farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular empleando diluyentes o vehículos líquidos o sólidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada, tales como vehículos, excipientes, aglutinantes farmacéuticamente aceptables y similares. Los compuestos se pueden administrar a un paciente mamífero, incluyendo seres humanos, monos, perros, etc., por vía oral, por ejemplo, en

forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos.

La dosis para adultos es de, preferentemente, entre 1 y 2000 mg al día, que se puede administrar en una única dosis o en forma de dosis individuales de 1 a 4 veces al día.

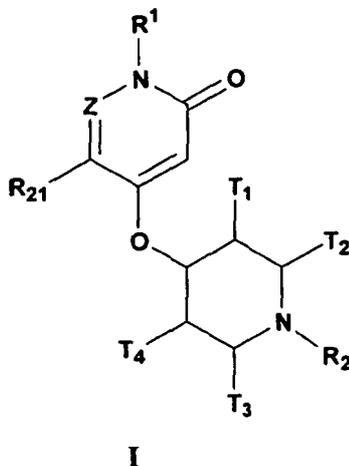
5 Una cápsula típica para administración oral contiene compuestos de fórmula I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando asépticamente 250 mg de compuestos de fórmula I en un vial, liofilizando asépticamente y sellando. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -S(O)₂R⁵, -C(=O)NR³R⁵, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

10 R³ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R⁵ es alquilo, alqueno, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

15 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -C(=NR¹⁴)NR⁹R⁹, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, =O, -NR⁹C(=O)OR⁸ y -NR⁹S(O)₂R⁸, en el que el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

20 R⁸, en cada aparición, está seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{8a};

25 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

30 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -

NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

5

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

10

R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR¹⁴(=O)OR⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

15

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

20

R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)R¹⁰ o -OC(=O)R¹⁰;

T₁ es hidrógeno, halo, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶;

T₂ es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶;

25

T₃ es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶; y

T₄ es hidrógeno, halo, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶; a condición de que cuando Z es CH y R¹ es un arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, T¹, T², T³, y T⁴ no pueden ser todos hidrógeno;

30

el término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada que contienen de 1 a 10 carbonos en la cadena normal, y está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de F, Br, Cl, I, CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilo o diarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, hidroxilalquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, arilalquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio;

35

el término "alqueno" como se usa en el presente documento se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 carbonos en la cadena normal, que contiene de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, y está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento;

40

el término "alquino" como se usa en el presente documento se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 carbonos en la cadena normal, que incluye un triple enlace en la cadena normal, y está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquier de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento;

45

el término "cicloalquilo" como se emplea en el presente documento se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos que contienen un total de 3 a 15 carbonos formando el anillo y que pueden estar condensados a 1 o 2 anillos aromáticos halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo;

50

el término "arilo" como se emplea en el presente documento se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y

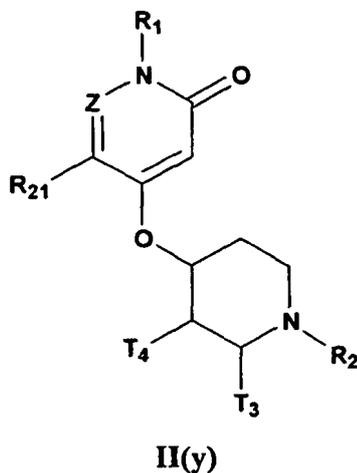
55

5 bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo y puede incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos
 adicionales condensados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico, y pueden estar opcionalmente
 sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo,
 haloalquilo, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquino, cicloalquilalquilo,
 10 cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio,
 arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino,
 amino sustituido en los que el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo, o cualquiera de los otros
 compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo,
 alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo,
 aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo,
 arilsulfonilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo
 expuestos en el presente documento;

15 el término "amino" como se emplea en el presente documento se refiere a amino que puede estar opcionalmente
 sustituido con uno o dos sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y estar seleccionados de
 alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o tioalquilo, sustituyentes de amino que pueden estar
 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo,
 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-
 20 diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-azepinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo,
 alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo;

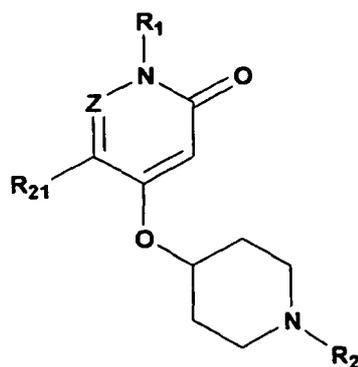
25 el término "heterociclilo" como se emplea en el presente documento se refiere a un anillo heterocíclico
 monocíclico, bicíclico, tricíclico de 4 a 14 miembros estable que está saturado o parcialmente insaturado y que
 consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que
 consiste en N, NH, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos
 heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno, estando dichos heteroátomos
 nitrógeno y azufre opcionalmente oxidados, anillos heterocíclicos que pueden estar sustituidos sobre carbono o
 sobre nitrógeno; el término "heteroarilo" como se emplea en el presente documento se refiere a un anillo
 aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros estable que
 contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.

30 2. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la
 reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II(y):



en la que Z, R₁, R₂, R₂₁, T³ y T⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

35 3. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la
 reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II(z):



II(z)

en la que Z, R₁, R₂, y R₂ son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

5 Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -S(O)₂R⁵, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

10 R⁵ es alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

15 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -C(=NR¹⁴)NR⁹R⁹, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

20 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

25 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

30 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

35 R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

40

- 5 R^{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}S(O)CF_3$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)OR^9$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)H$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{14}$ y arilalquilo;
- R^{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
- 10 R_{21} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, $-CN$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{10}$, $-OCF_3$, $-OR^{10}$, $-OH$, $-C(=O)NR^9R^9$, $-C(=O)R^{10}$ o $-OC(=O)R^{10}$;
- T_1 es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;
- T_2 es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;
- 15 T_3 es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ; y
- T_4 es hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno o alquino, en el que el alquilo, arilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;
- 20 5. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en la que:
- Z es CH o N;
- R^1 es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
- 25 R^2 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(=O)R^5$ o $-C(=O)OR^5$, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
- R^5 es alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;
- 30 R^6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{10}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{10}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^9R^9$, $-NR^9R^9$, $-S(O)_2NR^9R^9$, $-NR^9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR^9S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9C(=O)OR^9$, $-S(O)_2NR^9C(=O)NR^9R^9$, $-C(=O)NR^9S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{10}$, $-NR^9C(=O)H$, $-NR^9C(=O)R^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-C(=NR^{14})NR^9R^9$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$ y $=O$, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a} ;
- 35 R^{8a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)OR^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)H$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $=O$, $-NR^{14}C(=O)OR^{14}$ y $-NR^{14}S(O)_2R^{14}$;
- 40 R^9 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a} , y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo contienen cada uno 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
- 45 R^{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OR^{14}$, $-OH$, $-SH$, $-SR^{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)OR^{10}$, $-S(O)_2NR^{14}C(=O)NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)NR^{14}S(O)_2CF_3$, $-C(=O)R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)H$, $-NR^{14}C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-NHC(=NR^{14})NR^{14}R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{14}S(O)_2R^{14}$, $=O$ y arilalquilo;
- 50 R^{10} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo,

- heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;
- 10 R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
- R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OR¹⁰, -OH, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰;
- 15 T₁ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.
- T₂ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.
- T₃ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y
- 20 T₄ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.
6. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en el que:
- Z es CH o N;
- 25 R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;
- R² es arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵, en el que el arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;
- 30 R⁵ es alquilo, arilo, cicloalquilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;
- R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -C(=NR¹⁴)NR⁹R⁹, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R⁹, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};
- 40 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;
- 45 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
- 50 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

5 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -C(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -NHC(=NR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, cicloalquilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰;

15 T₁ es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

T₂ es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

T₃ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y

T₄ es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

20 7. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

25 R² es arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁵ o -C(=O)OR⁵, en el que el arilo y heteroarilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

30 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)NR⁹R⁹, -C(=O)NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

35 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

40 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo cada uno contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

45 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

50 R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede

estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR⁹, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹ o -C(=O)R¹⁰.

T₁ y T₂ son hidrógeno;

T₃ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶; y

T₄ es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

8. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

Z es CH o N;

R¹ es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es arilo, heteroarilo o -C(=O)OR⁵, en el que el arilo y heteroarilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)NR⁹S(O)₂R⁹, -S(O)₂NR⁹C(=O)OR⁹, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a}, y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)NR¹⁴S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁴C(=O)OR¹⁰, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -

$\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ y arilalquilo;

5 R^{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; R_{21} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$.

T_1 , T_2 y T_4 son hidrógeno; y

T_3 es hidrógeno, alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 .

10 9. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

Z es CH o N;

R^1 es arilo, arilalquilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^2 es heteroarilo o $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

15 R^5 es alquilo, arilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

20 R^6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ y $=\text{O}$, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a} ;

25 R^{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $=\text{O}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ y $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$;

30 R^9 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a} , y el heteroarilo y heterociclilo cada uno contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35 R^{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $=\text{O}$ y arilalquilo;

R^{10} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a} , y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

40 R^{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ y arilalquilo;

45 R^{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R_{21} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$;

T_1 , T_2 y T_4 son hidrógeno; y

T_3 es hidrógeno o alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

50 10. El compuesto, enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

Z es CH o N;

R₁ es arilo o heteroarilo, de los que cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es heteroarilo o -C(=O)OR⁵, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo, de los que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

5 R⁶, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁰, -OH, -SH, -SR¹⁰, -C(=O)NR⁹R⁹, -NR⁹R⁹, -S(O)₂NR⁹R⁹, -NR⁹S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁰, -NR⁹C(=O)H, -NR⁹C(=O)R¹⁰, -OC(=O)R¹⁰, -S(=O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰ y =O, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{9a};

10 R^{8a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, =O, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴ y -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴;

15 R⁹, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-5 R^{8a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

20 R^{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴, =O y arilalquilo;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno puede estar opcionalmente sustituido con 0-3 R^{10a}, y el heteroarilo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

25 R^{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁴, -OCF₃, -OCHF₂, -OR¹⁴, -OH, -SH, -SR¹⁴, -C(=O)NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁴R¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂CF₃, -C(=O)R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)H, -NR¹⁴C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -S(=O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -NR¹⁴S(O)₂R¹⁴ y arilalquilo;

30 R¹⁴, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo; R₂₁ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, halo, -CN, -C(=O)OR¹⁰ o -C(=O)NR⁹R⁹. T₁, T₂ y T₄ son hidrógeno; y T₃ es hidrógeno o alquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de uno de:

2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo;

2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo;

sal TFA de *cis*-4-(2-metil-1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona;

35 sal TFA de *trans*-4-(2-metil-1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona;

1-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona;

1-(2-isopropilbenzo[d]oxazol-5-il)-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona;

Sal clorhidrato de 1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridin-2(1H)-ona;

4-(1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

40 2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona;

5-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona;

5-(1-(5-acetilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona;

5-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona;

4-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

45 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;

- 4-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(3-carbamoil-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(1-(3,4-diclorofenil)-3-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 4-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(3-ciano-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 10 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 1-(3,4-diclorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 4-(3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 4-(3-cloro-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-5-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-iloxi)piridazin-3(2H)-ona;
- 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 20 4-(3-ciano-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 25 4-(3-ciano-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(3-ciano-1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 1-(6-cianopiridin-3-il)-4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 30 1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 1-(6-cianopiridin-3-il)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 4-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
- 35 4-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 40 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo;
- 4-(1-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

- 4-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
 4-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
 5 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-4-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
 6-(hidroximetil)-5-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona;
 6-(hidroximetil)-5-(1-(5-yodopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridazin-3(2H)-ona;
 4-(1-(5-cianopirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
 1-(4-bromo-3-fluorofenil)-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
 10 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
 4-(1-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(3-ciano-1-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 15 4-(1-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)piperidin-4-iloxi)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbonitrilo;
 4-(3-ciano-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
 4-(3-ciano-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
 4-(5-cloro-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-iloxi)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo; y
 20 Isómeros *Cis* y *trans* de 4-(5-cloro-4-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-oxopiridin-(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente un agente terapéutico adicional para su uso en prevenir, inhibir o tratar la progresión o la aparición de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor acoplado a proteína G GPR 119, en el que:
 30 (a) las enfermedades o trastornos están seleccionados del grupo constituido por diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada de herida, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anormal, isquemia miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, demencia y discapacidad cognitiva, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la proteasa VIH y glaucoma;
 35 y
 (b) el agente terapéutico adicional está seleccionado del grupo constituido por agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirrestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes liporreductores, anorexígenos, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.
 40
 45