

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 183**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2011 E 11805633 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2625177**

54 Título: **Nuevos agonistas de GPR 119**

30 Prioridad:

**08.10.2010 IN MU28032010**

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

**16.11.2015**

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
Zydus Tower Satellite Cross Roads  
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**PINGALI, HARIKISHORE y  
ZAWARE, PANDURANG**

74 Agente/Representante:

**LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen**

ES 2 551 183 T3

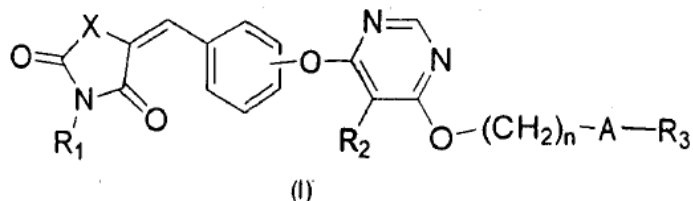
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos agonistas de GPR 119

## 5 SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos agonistas de GPR 119 de fórmula general (I), a sus formas tautoméricas, a sus esteroisómeros, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que las contienen, a procedimientos para su preparación, a la utilización de estos compuestos en medicina y a los intermediarios involucrados en su preparación.



La presente invención está dirigida a agonistas del receptor (GPCR) acoplado a la proteína G, que son útiles para el tratamiento de la obesidad, diabetes y enfermedades metabólicas relacionadas.

15 Los compuestos de fórmula general (I) reducen la glucosa en sangre, regulan la saciedad periférica, reducen o modulan los niveles de triglicéridos y/o niveles de colesterol y/o lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumentan los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y, por lo tanto, son útiles para combatir diferentes estados médicos, en los que dicha reducción (y elevación) son beneficiosas. Por lo tanto, se puede utilizar en el tratamiento y/o profilaxis de la obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, eventos de enfermedades ateroscleróticas, restenosis vascular, diabetes y muchas otras alteraciones relacionadas.

Estos compuestos de fórmula general (I) son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, que conduce a enfermedades y estados tales como enfermedades cardiovasculares arteroescleróticas, ictus, enfermedades coronarias, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de vasos periféricos y enfermedades relacionadas.

Estos compuestos de fórmula general (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades metabólicas definidas de manera general como Síndrome X. La característica específica del Síndrome X incluye resistencia inicial a la insulina seguido de hiperinsulinemia, dislipidemia y tolerancia alterada a la glucosa. La intolerancia a la glucosa puede conducir a diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM, diabetes tipo 2), que se caracteriza por hiperglucemia, que si no se controla puede conducir a complicaciones diabéticas o a enfermedades metabólicas provocadas por la resistencia a la insulina. La diabetes no se considera ya relacionada solamente con el metabolismo de la glucosa, sino que afecta a parámetros anatómicos o fisiológicos, cuya intensidad varía dependiendo de las etapas/duración y la gravedad del estado diabético. Los compuestos de la presente invención son también útiles para la prevención, interrupción o desaceleración de la progresión o para la reducción del riesgo de las enfermedades anteriormente mencionadas junto con las enfermedades secundarias resultantes, tales como enfermedades cardiovasculares, tales como arterioesclerosis, aterosclerosis; retinopatía diabética, neuropatía diabética y enfermedades renales incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedades renales de etapa final, tales como microalbuminuria y albuminuria, que pueden ser el resultado de la hiperglucemia o de la hiperinsulinemia.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes mellitus es una grave enfermedad que afecta a más de 100 millones de personas a nivel mundial. En los Estados Unidos, hay más de 12 millones de diabéticos, diagnosticándose 600.000 nuevos casos cada año.

La diabetes mellitus es un término diagnóstico para un grupo de desórdenes caracterizados por la homeostasis anormal de la glucosa que resulta en contenido elevado de azúcar en sangre. Hay muchos tipos de diabetes, pero los más habituales son tipo I (también designada como diabetes dependiente de insulina o IDDM) y tipo II (designada también como diabetes no dependiente de insulina o NIDDM).

La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es la misma; no obstante, todo sujeto con diabetes tiene dos cosas en común: exceso de producción de glucosa por el hígado y poca o ninguna capacidad de eliminar la glucosa de la sangre haciéndola pasar a las células donde pasa a ser el combustible primario del cuerpo.

Las personas que no tienen diabetes dependen de la insulina, que es una hormona preparada en el páncreas, para desplazar la glucosa de la sangre a las células del cuerpo. No obstante, las personas que tienen diabetes o bien no producen insulina o no pueden utilizar de manera eficiente la insulina que producen; por lo tanto, no pueden

desplazar la glucosa a sus células. La glucosa se acumula en la sangre creando un estado llamado hiperglucemia y, a lo largo del tiempo, puede provocar serios problemas de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes interrelacionados metabólicos, vasculares y neuropáticos. El síndrome metabólico caracterizado en general por hiperglucemia comprende alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, provocados por ausencia de secreción de insulina o notable reducción de la misma y/o acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, de retina y renales. Las anomalías en los sistemas nervioso, periférico y autónomo forman parte también del síndrome diabético.

Aproximadamente del 5% al 10% de las personas que tienen diabetes tienen IDDM. Estos individuos no producen insulina y, por lo tanto, deben inyectarse insulina para mantener los niveles de glucosa normales. La IDDM se caracteriza por niveles bajos o no detectables de producción de insulina endógena provocados por la destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina del páncreas, siendo la característica que más fácilmente distingue IDDM de NIDDM. La IDDM, que antiguamente se designaba diabetes de inicio juvenil, ataca tanto a adultos jóvenes como a adultos mayores.

Aproximadamente del 90 al 95% de las personas con diabetes tienen diabetes de tipo II (o NIDDM). Los afectados de NIDDM producen insulina pero las células de sus cuerpos son resistentes de la insulina: las células no responden apropiadamente a la hormona, de manera que la glucosa se acumula en la sangre. La NIDDM se caracteriza por una relativa disparidad entre la producción endógena de insulina y las exigencias de insulina, conduciendo a elevados niveles de glucosa en sangre. En contraste con IDDM, existe siempre una cierta producción endógena de insulina en NIDDM; muchos pacientes de NIDDM tienen niveles de insulina normales o incluso elevados en sangre, mientras que otros pacientes de NIDDM tienen una producción inadecuada de insulina (Rotwein, R. y otros N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983)). La mayor parte de personas con diagnóstico de NIDDM tienen 30 años o más, y la mitad de los nuevos casos tienen edades de 55 y más años. En comparación con los blancos y asiáticos, la NIDDM es más común entre americanos nativos, afroamericanos, latinos e hispanicos. Además, el inicio puede ser engañoso o incluso clínicamente no aparente, haciendo difícil el diagnóstico.

La lesión patogénica primaria de NIDDM ha seguido siendo elusiva. Muchos han sugerido que el evento inicial es la resistencia primaria a la insulina de los tejidos periféricos. Estudios genéticos epidemiológicos han soportado este punto de vista. De manera similar, se han indicado anomalías en la secreción de insulina como el defecto principal en NIDDM. Es probable que ambos fenómenos contribuyan de manera importante al proceso de la enfermedad (Rimoin, D. L., y otros Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3rd Ed. 1:1401-1402 (1996)).

Muchas personas afectadas de NIDDM tienen estilos de vida sedentarios y son obesos; pesan aproximadamente un 20% más que el peso recomendado para su altura y complejión. Además, la obesidad se caracteriza por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, característica compartida con NIDDM, hipertensión y aterosclerosis.

La obesidad y la diabetes se encuentran entre los problemas de salud humanos más habituales en sociedades industrializadas. En países industriales, una tercera parte de la población tiene, como mínimo, un sobrepeso de un 20%. En los Estados Unidos, el porcentaje de personas obesas ha aumentado en un 25% al final de los años 70 hasta un 33% al inicio de los años 90. La obesidad es uno de los más importantes factores de riesgo para NIDDM. Las definiciones de la obesidad difieren, pero en general se considera obeso un sujeto que pesa, como mínimo, un 20% más que el peso recomendado para su edad y complejión. El riesgo de desarrollo de NIDDM se triplica en personas con un 30% de sobrepeso, y las tres cuartas partes de las personas con NIDDM tienen sobrepeso.

La obesidad, que es el resultado de un desequilibrio entre la toma de calorías y el gasto de energía, está correlacionada en gran medida con la resistencia a la insulina y la diabetes en animales experimentales y en humanos. No obstante, los mecanismos moleculares involucrados en los síndromes de obesidad-diabetes no son claros. Durante un desarrollo temprano de la obesidad, el incremento en la secreción de la insulina equilibra la resistencia a la insulina y protege a los pacientes contra la hiperglucemia (Le Stunff, y otros Diabetes 43, 696-702 (1989)). No obstante, después de varias décadas, la función de las células  $\beta$  se deteriora y se desarrolla diabetes no dependiente de insulina aproximadamente en el 20% de la población obesa (Pederson, P. Diab. Metab. Rev. 5, 505-509 (1989)) y (Brancati, F. L., y otros Arch. Intern. Med. 159, 957-963 (1999)). Dada su elevada prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad ha pasado a ser, por lo tanto, el factor de riesgo principal para NIDDM (Hill, J. O., y otros, Science 280, 1371-1374 (1998)). La presente invención está dirigida a agonistas del receptor acoplado a la proteína G (GPCR). En particular, la presente invención está dirigida a agonistas de GPR 119 que son útiles para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, reguladores de la saciedad y, para el tratamiento de la diabetes.

La obesidad se caracteriza por una masa de tejidos adiposos excesiva con respecto a las dimensiones del cuerpo. Clínicamente, la masa de grasa corporal se estima por el índice de masa corporal (IMC;  $\text{peso(kg)/altura(m)}^2$ ), o por la circunferencia de la cintura. Se considera obeso un individuo cuando el IMC es mayor de 30 y hay consecuencias médicas aceptadas por estar en sobrepeso. Ha sido un punto de vista médico aceptado durante un cierto tiempo que un incremento en el peso corporal, especialmente como resultado de grasa abdominal en el cuerpo, se asocia con

un mayor riesgo de diabetes, hipertensión, enfermedades cardíacas y otras numerosas complicaciones de salud, tales como artritis, ictus, enfermedades de la vesícula, problemas musculares y respiratorios, dolores de espalda, incluso ciertos tipos de cáncer. No obstante, los factores que predisponen a una parte de los pacientes a la alteración de la secreción de insulina como respuesta a la acumulación de grasa son todavía desconocidos.

Los enfoques farmacológicos al tratamiento de la obesidad se han referido principalmente a la reducción de la masa corporal alterando el equilibrio entre la toma de energía y el gasto de la misma. Muchos estudios han determinado claramente el enlace existente entre la adiposidad y los circuitos del cerebro involucrados en la regulación de la homeostasis de la energía. Pruebas directas e indirectas sugieren que rutas serotoninérgicas, dopaminérgicas, adrenérgicas, colinérgicas, endocannabinoides, opioides e histaminérgicas, además de muchas rutas de neuropéptidos (por ejemplo, neuropéptido Y y melanocortinas) están implicadas en el control central de la toma y gasto de energía. Los centros hipotalámicos son también capaces de detectar hormonas periféricas involucradas en el mantenimiento del peso corporal y del grado de adiposidad, tales como insulina y leptina, y péptidos derivados de tejidos grasos.

Los medicamentos destinados a la patofisiología asociada con diabetes tipo I dependiente de insulina y diabetes tipo II no dependiente de insulina tienen muchos efectos secundarios potenciales y no se dirigen de manera adecuada a la dislipidemia y a la hiperglucemia en una elevada proporción de pacientes. El tratamiento está enfocado frecuentemente a las necesidades de pacientes individuales que utilizan dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos e insulina, pero existe una necesidad continuada de nuevos agentes antidiabéticos, particularmente agentes que pueden ser mejor tolerados con menores efectos adversos.

De manera similar, el síndrome metabólico (síndrome X) que se caracteriza por hipertensión y está asociado a patologías que incluyen aterosclerosis, lipemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia ha sido asociado con una menor sensibilidad a la insulina, que puede conducir a niveles anormales de azúcar en sangre en ciertos casos. La isquemia de miocardio y la enfermedad microvascular es una morbilidad establecida asociada con síndrome metabólico no tratado o poco controlado.

Existe una necesidad continuada de nuevos agentes anti-obesidad y antidiabéticos, particularmente agentes bien tolerados con pocos efectos adversos.

La presente invención está dirigida a agonistas del receptor acoplado a la proteína G de GPR 119 que son útiles para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, como reguladores de la saciedad, y para el tratamiento de la diabetes. GPR 119 es un GPCR identificado como, SNORF25 en WO00/50562 que da a conocer tanto receptores humanos como de ratas, el documento US 6.468.756 da a conocer también el receptor de ratón (números de accesión: AAN95194 (humano), AAN95195 (rata) y ANN95196 (ratón)).

En humanos, el GPR 119 es expresado en el páncreas, intestino delgado, colon y tejidos adiposos. El comportamiento del receptor acoplado a la proteína G 119 expresado en control glicémico celular al aumentar la liberación de insulina dependiente de glucosa, fue demostrado utilizando un agonista de GPR-119 (Endocrinology 148(6):2601-2609). Además, los efectos anti-obesidad del agonista de GPR 119 que suprime la toma de alimentos en ratas y reduce la ganancia de peso corporal y depósito de tejidos adiposos blancos después de administración oral subcrónica a ratas alimentadas con alto contenido de grasas fue demostrado también (Cell Metabolism 3, 167-175). GPR 119 representa, por lo tanto, un objetivo potencial atractivo y novedoso para la terapia de obesidad y desórdenes metabólicos relacionados.

Las solicitudes de patentes internacionales WO2005/061489, WO2007116230, WO2007116229, WO2007003964, WO2007003962, WO2007003961 y WO2006070208, WO2008076243, WO2008083238, WO2009106561, WO2009012275, WO2009141238, WO2009150144, WO2010009183, WO2010084512, WO201000619, WO2010048149 dan a conocer derivados heterocíclicos de agonistas del receptor GPR 119. No obstante, el potencial terapéutico de esos compuestos para tratar enfermedades no ha sido probado todavía y, por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos medicamentos que tengan una eficacia mejor o comparable con los regímenes de tratamiento actuales, que tengan menores efectos secundarios y que requieran un régimen de dosificación más reducido.

Los inventores dan a conocer en la presente descripción nuevos compuestos de fórmula (I) útiles como antidiabéticos, anti-obesidad, hipolipidémicos, hipolipoproteinémicos y antihiper glucémicos, que pueden tener un efecto adicional de reducción de peso corporal y efectos beneficiosos en el tratamiento y/o profilaxis en enfermedades provocadas por hiperlipidemia, enfermedades clasificadas bajo el Síndrome X y aterosclerosis, así como procedimientos para su preparación.

#### REALIZACIONES PREFERENTES DE LA INVENCION

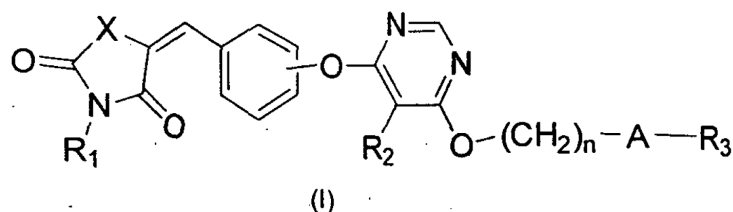
El objetivo principal de la presente invención es dar a conocer nuevos agonistas de GPR 119 representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen o sus mezclas.

En una realización de la presente invención se da a conocer un procedimiento para la preparación de compuestos representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la presente invención se dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas en combinación con portadores adecuados, disolventes, diluyentes y otros medios normalmente utilizados en la preparación de estas composiciones.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que las contienen en las que

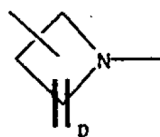
"R<sub>1</sub>" representa H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, haloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo lineales o ramificados, o los grupos representados por (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>4</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>, en los que R<sub>4</sub> en cada caso independientemente representa H, grupos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo lineales o ramificados y m = 0 a 3;

"R<sub>2</sub>" representa H, ciano, nitro, formilo, grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi lineales o ramificados;

"R<sub>3</sub>" representa grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo lineales o ramificados o los grupos representados por C(O)OR<sub>5</sub>, C(O)R<sub>5</sub>, y SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, en los que R<sub>5</sub> en cada caso independientemente representa H o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo lineales o ramificados;

"n" representa un número entero de 0 a 3;

"A" representa



en la que "p" representa números enteros de 1 a 3;

"X" representa O, S;

En una realización preferente, R<sub>1</sub> es seleccionado entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, haloalquilo; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, cicloalquilo, aralquilo alquilsulfonilo, arilsulfonilo lineales o ramificados, los grupos representados por (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>4</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>, en los que R<sub>4</sub> en cada caso independientemente representa H, grupos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo lineales o ramificados y m = 0 a 3;

En una realización preferente, R<sub>2</sub> es seleccionado entre H, nitro, grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi lineales o ramificados;

En una realización preferente, se describen compuestos de fórmula (I) en los que R<sub>1</sub> es seleccionado entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, haloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, aralquilo alquilsulfonilo, arilsulfonilo lineales o ramificados, los grupos representados por (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>4</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub> en los que R<sub>4</sub> en cada caso independientemente representa grupos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, arilo lineales o ramificados, m = 0 a 3;

En una realización preferente, se describen compuestos de fórmula (I) en los que R<sub>2</sub> es seleccionado entre H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo lineales o ramificados.

En una realización, cuando cualquiera de "R<sub>1</sub>", "R<sub>3</sub>", "R<sub>4</sub>" o "R<sub>5</sub>" es sustituido con uno o varios grupos, según sea aplicable, los sustituyentes pueden ser independientemente seleccionados entre los grupos que comprenden hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, amino, ciano, formilo, o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre amidino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, perhaloalcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, alqueno, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicililoxi, heterocicililalcoxi,



- el grupo “ariloxi” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre grupos que contienen un radical arilo, tal como se ha definido anteriormente fijado directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre fenoxi, naftiloxi, tetrahidronaftiloxi, bifeniloxi, y similares;
- 5 – el grupo “aralquilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre grupos que contienen un radical arilo, tal como se ha definido anteriormente, fijado directamente a un radical alquilo, como se define anteriormente, más preferentemente grupos seleccionados entre bencilo, fenetilo, y similares;
- el grupo “aralcoxi” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre grupos que contienen un radical aralquilo, tal como se ha definido anteriormente fijado directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre benciloxi, fenetiloxi, y similares;
- 10 – el grupo “heteroaralquilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre grupos que contienen un radical heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, fijado directamente a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente grupos seleccionados entre piridinalquilo, tiofenalquilo, quinolinalquilo, y similares;
- el grupo “alquenoxi” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre grupos que contienen un radical alquenoilo, tal como se ha definido anteriormente, fijado directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente seleccionado entre viniloxi, alliloxi, butenoxi, pentenoxi, hexenoxi, y similares;
- 15 – el grupo “haloalquilo” es seleccionado entre un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, adecuadamente con uno o varios halógenos; tal como perhaloalquilo, más preferentemente, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo tal como grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, mono o polihalo sustituidos;
- 20 – el grupo “haloalcoxi” es seleccionado entre haloalquilo adecuado, tal como se ha definido anteriormente, fijado directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi y similares;
- el grupo “perhaloalcoxi” es seleccionado entre radical perhaloalquilo adecuado, tal como se ha definido anteriormente, fijado directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre trifluorometoxi, trifluoroetoxi, y similares;
- 25 – los grupos “heteroariloxi”, “heteroaralcoxi”, “heterocicloxi”, “heterocililalcoxi” son seleccionados adecuadamente entre grupos heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocililalquilo respectivamente, tal como se ha definido anteriormente, fijado a un átomo de oxígeno;
- 30 – el grupo “acilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado de un radical que contiene de uno a ocho carbonos, más preferentemente seleccionado entre formilo, acetilo, propanilo, butanilo, iso-butanilo, pentanilo, hexanilo, heptanilo, benzoilo y similares, que pueden ser sustituidos;
- el grupo “aciloxi” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre un grupo acilo adecuado, tal como se ha definido anteriormente, fijado directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente estos grupos son seleccionados entre acetiloxi, propioniloxi, butaniloxi, iso-butaniloxi, benzoiloxi y similares;
- 35 – el grupo “acilamino” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre un grupo acilo adecuado tal como se ha definido anteriormente, fijado a un radical amino, más preferentemente estos grupos son seleccionados entre CH<sub>3</sub>CONH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CONH, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CONH, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>CONH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONH y similares, que pueden ser sustituidos;
- 40 – el grupo “amino mono-sustituido” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo amino sustituido por un grupo seleccionado entre grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o arilalquilo tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente estos grupos son seleccionados entre metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, n-pentilamina y similares;
- el grupo “amino disustituido” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo amino, sustituido con dos radicales que puede ser iguales o distintos seleccionados entre grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o arilalquilo, tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente los grupos son seleccionados entre dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, fenilmetilamino y similares;
- 45 – el “arilamino” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de amino que tiene un enlace de valencia libre del átomo de nitrógeno, más preferentemente los grupos son seleccionados entre fenilamino, naftilamino, N-metilnilino y similares;
- 50 – el grupo “oxo” o “carbonilo” utilizado solo (-C=O-) o en combinación con otros radicales tales como alquilo descrito anteriormente, para, por ejemplo “alquilcarbonilo”, indica un radical carbonilo (-C=O-) sustituido con un radical alquilo descrito anteriormente tal como acilo o alcanilo;
- el grupo “ácido carboxílico”, utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo -COOH, e incluye derivados de ácido carboxílico tales como ésteres y amidas;
- 55 – el grupo “éster” utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo -COO-, e incluye derivados de ácido carboxílico, más preferentemente las fracciones de ésteres son seleccionadas entre alcoxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares, que pueden ser opcionalmente sustituidos; grupo ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, y similares, que puede ser opcionalmente sustituidos; grupo aralcoxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, naftilmetoxicarbonilo, y similares, que pueden ser opcionalmente sustituidos; heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, en el que el grupo heteroarilo es el definido anteriormente, que puede ser opcionalmente sustituido; heterocililoxicarbonilo, en el que el grupo heterocíclico, es tal como se define anteriormente, que puede ser opcionalmente sustituido;
- 60

- el grupo “amida” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa un radical aminocarbonilo ( $H_2N-C=O$ ), en el que el grupo amino es mono- o di-sustituido o no sustituido, más preferentemente los grupos son seleccionados entre metil amida, dimetil amida, etil amida, dietil amida, y similares;
- 5 – el grupo “aminocarbonilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, puede ser seleccionado entre “aminocarbonilo”, “aminocarbonilalquilo”, “n-alquilaminocarbonilo”, “N-arilaminocarbonilo”, “N,N-dialquilaminocarbonilo”, “N-alquil-N-arilaminocarbonilo”, “N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilo”, y “N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilalquilo”, cada uno siendo opcionalmente sustituido. Los términos “N-alquilaminocarbonilo” y “N,N-dialquilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo, tal como se ha definido anteriormente, que han sido sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Son preferentes “alquilaminocarbonilo inferior” que tiene radicales alquilo inferiores tal como se ha definido anteriormente fijado a un radical aminocarbonilo. Los términos “N-arilaminocarbonilo” y “N-alquil-N-arilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un alquilo, y un radical arilo. El término “aminocarbonilalquilo” incluye radicales alquilo sustituidos con radicales aminocarbonilo;
- 10 – el grupo “hidroxialquilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales hidroxí, más preferentemente los grupos son seleccionados entre hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo y similares;
- 15 – el grupo “aminoalquilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica una fracción amino ( $-NH_2$ ) fijada a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que puede ser sustituida, tal como aminoalquilo mono- y di-sustituido. El término “alquilamino” utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un alquilo radical, tal como se ha definido anteriormente, fijado a un grupo amino que puede ser sustituido, tal como alquilamino mono- y di-sustituido;
- 20 – el grupo “alcoxialquilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, fijados a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, más preferentemente los grupos pueden ser seleccionados entre metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares;
- 25 – el grupo “alquiltio” utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un sustituyente monovalente cíclico o de cadena recta o ramificada que comprende un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, enlazado a través de un átomo bivalente de azufre que tiene un enlace de valencia libre del átomo de azufre, pudiendo ser preferentemente seleccionados los grupos entre metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio y similares o alquiltio cíclico seleccionado entre ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares, que pueden ser opcionalmente sustituidos;
- 30 – el grupo “tioalquilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, indica un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, fijados a un grupo de fórmula  $-SR'$ , en la que  $R'$  representa hidrógeno, alquilo o grupo arilo, por ejemplo tiometilo, metiltiometilo, feniltiometilo y similares, que pueden ser opcionalmente sustituidos.
- 35 – el grupo “alcoxicarbonilamino” utilizado solo o en combinación con otros radicales, es seleccionado entre un grupo alcoxicarbonilo adecuado, tal como se ha definido anteriormente, fijado a un grupo amino, más preferentemente metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, y similares;
- 40 – los grupos “aminocarbonilamino”, “alquilaminocarbonilamino”, “dialquilaminocarbonilamino” utilizados solo o en combinación con otros radicales, son un grupo carbonilamino ( $-CONH_2$ ), fijado a amino( $NH_2$ ), grupo alquilamino o grupo dialquilamino respectivamente, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- el grupo “amidino” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa un radical  $-C(=NH)-NH_2$ ; el grupo “alquilamidino” representa un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, fijado a un grupo amidino;
- el grupo “alcoxi-amino” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo alcoxi adecuado tal como se ha definido anteriormente, fijado a un amino grupo;
- 45 – el grupo “hidroxiamino” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa una fracción de  $-NHOH$ , y puede ser opcionalmente sustituido con grupos adecuados seleccionados entre los descritos anteriormente;
- el grupo “sulfenilo” o “derivados de sulfenilo” utilizado solo o en combinación con otros radicales, representa un grupo bivalente,  $-SO-$  o  $R_xSO$ , en el que  $R_x$  es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo opcionalmente sustituidos, seleccionado entre los descritos anteriormente;
- 50 – el grupo “sulfonilo” o “derivados de sulfonas” utilizado solo o en combinación con otros radicales, con otros términos tal como alquilsulfonilo, representa un radical divalente  $-SO_2-$ , o  $R_xSO_2-$ , en el que  $R_x$  es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, los grupos pueden ser seleccionados entre “alquilsulfonilo” en el que radicales alquilo adecuados, seleccionado entre los descritos anteriormente, es fijado a un radical sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, “arilsulfonilo” en el que un radical arilo, tal como se ha definido anteriormente, es fijado a un radical sulfonilo, tal como fenilsulfonilo y similares.
- 55 – el grupo “sulfoniloxi” utilizado solo o en combinación con otros radicales, con otros términos tal como alquilsulfoniloxi, representa un radical divalente  $-SO_3-$ , o  $R_xSO_3-$ , en el que  $R_x$  es tal como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, los grupos pueden ser seleccionados entre “alquilsulfonilo” en el que radicales alquilo adecuados, seleccionados entre los descritos anteriormente, son fijados a un radical sulfoniloxi, tal como metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, propansulfoniloxi y similares, “arilsulfonilo” en el que un radical arilo, tal como se ha definido anteriormente, es fijados a un radical sulfonilo, tal como bencensulfoniloxi y similares
- 60

Los grupos adecuados y sustituyentes en los grupos pueden ser seleccionados entre los descritos en cualquier lugar de esta descripción. Se pueden seleccionar compuestos especialmente útiles entre

65 (Z)-tert-butil4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato;



- (Z)-tert-butil-4-((6-(4-((3-(2-etoksi-2-oxoetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato;  
 (Z)-5-(4-((6-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)-3-(metilsulfonil)tiazolidin-2,4-diona;
- 5 (Z)-etil-4-((5-metil-6-(3-((3-metil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-5-(3-((5-metil-6-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(3-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(4-((6-((1-(3-iso-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.
- 10 (Z)-tert-butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-2-metoxifenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-tert-butil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-5-(4-((6-((1-(3-iso-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-metil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 15 (Z)-tert-butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-encil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-etil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-iso-butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-iso-propil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 20 (Z)-5-(4-((5-metil-6-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-tert-butil 2-(((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)metil)pirrolidin-1-carboxilato.  
 (Z)-tert-butil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-etil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-metil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 25 (Z)-iso-butil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-tert-butil 2-(((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)metil)pirrolidin-1-carboxilato.  
 (Z)-tert-butil-4-((6-(4-((3-(metilsulfonil)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.
- 30 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(3-((6-((1-bencilpiperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(3-((5-metil-6-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-encil-4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 35 (Z)-encil-4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-tert-butil 4-((6-(4-((3-etil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-metil 4-((6-(3-((3-isopropil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-Isobutil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-Isobutil-4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-metil-4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 40 (Z)-metil-4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-5-(4-((6-((1-bencilpiperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(4-((6-((1-bencilpiperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(3-((6-((1-bencilpiperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.
- 45 (Z)-tert-butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-2-metoxifenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-5-(4-((6-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(4-((6-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-tert-butil 4-((6-(3-((2,4-dioxo-3-(2-oxopropil)tiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 50 (Z)-tert-butil-4-((6-(3-((3-(2-etoksi-2-oxoetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-tert-butil-4-((6-(4-((2,4-dioxo-3-(2-oxopropil)tiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.
- 55 (3R,4S)-tert-butil 4-((6-(3-((Z)-(2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-encil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-etil-4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-etil-4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 60 (Z)-isobutil-4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-isobutil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)pirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.  
 (Z)-5-(3-6-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oksi)pirimidin-4-il)oksi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-6-(4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-il)nicotinonitrilo.  
 (Z)-tert-butil-4-((6-(3-((3-bencil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.
- 65 (Z)-tert-butil-4-((6-(3-((3-allil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-5-metilpirimidin-4-il)oksi)piperidin-1-carboxilato.

(Z)-tert-butil-4-((6-(3-((2-bromoetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

(Z)-tert-butil-4-((6-(3-((3-etil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

(Z)-3-etil-5-(3-((6-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

5 (Z)-S-(3-((6-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)-3-(2-oxopropil)tiazolidin-2,4-diona.

(Z)-5-(3-((6-((1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

(Z)-5-(3-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

(Z)-5-(4-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

10 (Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

(Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-etilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)-3-metiltiazolidin-2,4-diona.

(Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-etilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)-3-(2-oxo-propil)tiazolidin-2,4-diona.

15 (Z)-3-isopropil-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

(Z)-6-(4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinonitrilo.

(Z)-5-(3-((6-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

(Z)-5-(3-((6-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

20 (Z)-5-(4-((6-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

(Z)-3-(metilsulfonil)-5-(4-((6-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-di-ona.

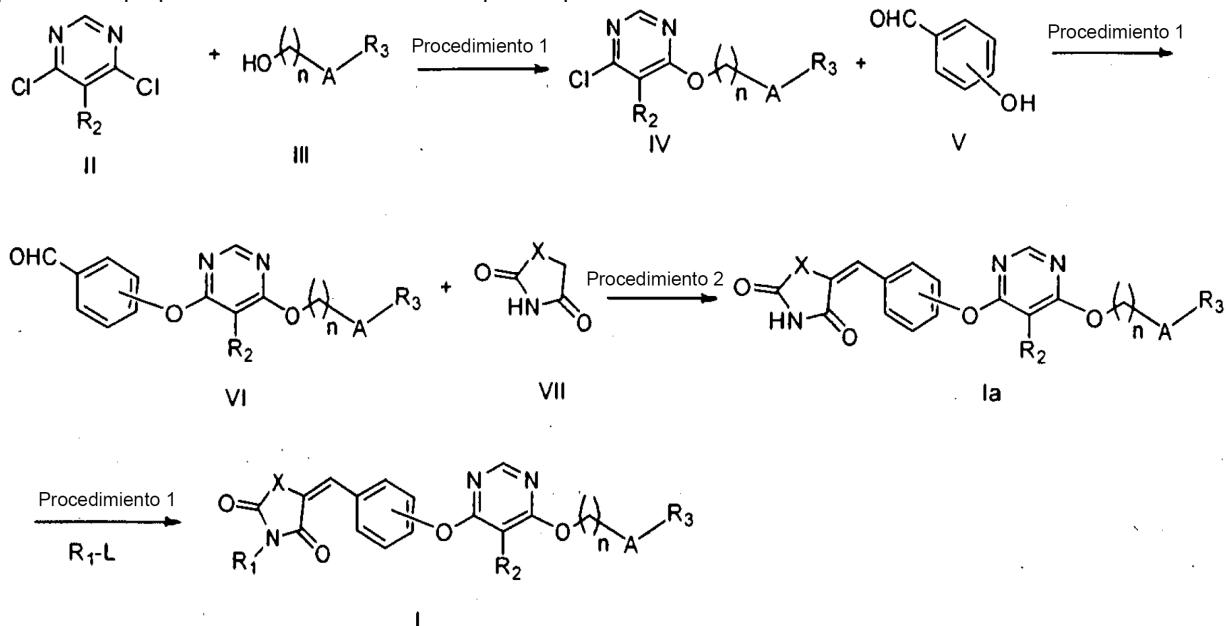
(Z)-5-(4-((6-((1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(3-((6-((1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

25 Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser preparados utilizando las reacciones y técnicas descritas en la sección siguiente junto con otros procesos adecuados conocidos por los técnicos en la materia siempre que sean apropiados. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados en los reactivos y materiales utilizados y son adecuados para las transformaciones efectuadas. Se comprenderá por parte de los técnicos en la materia que la naturaleza y orden de las etapas sintéticas presentadas puede variar con el objetivo de optimizar la formación de los

30 compuestos de la presente invención y asimismo que ciertas etapas pueden ser modificadas, alteradas, y se pueden añadir o suprimir etapas evidentes a efectos de optimizar y también según sea necesario para preparar los compuestos de la presente invención. Estos cambios evidentes pueden ser considerados también como parte de la presente invención.

35 **Esquema:** Los compuestos de fórmula general (I), en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Het y n son los definidos anteriormente y pueden ser preparados de acuerdo con el esquema que se describe a continuación.



El procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula general (I) comprende las siguientes etapas:

- 40
- i. reaccionar compuestos de fórmula general (II), en la que R<sub>2</sub> es la que se ha definido anteriormente con compuestos de fórmula general (III), en la que los símbolos son los definidos anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula general (IV);
  - ii. reaccionar compuestos de fórmula general (IV), en los que todos los símbolos son los definidos anteriormente con (V) para conseguir el compuesto de fórmula general (VI);

iii. reaccionar compuestos de fórmula general (VI), en la que todos los símbolos son los definidos anteriormente con compuestos de fórmula general (VII), en la que todos los símbolos son los definidos anteriormente, para conseguir un compuesto de fórmula general (Ia);

5 iv. reaccionar compuestos de fórmula general (Ia), en la que todos los símbolos son los definidos anteriormente con R<sub>1</sub>-L, en la que L representa un grupo cedente adecuado, tal como halógeno, mesilato, tosilato, triflato y similares para conseguir el compuesto de fórmula general (I).

10 **Procedimiento 1:** los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II) con los compuestos de fórmula (III), los compuestos de fórmula (VI) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (I) puede ser preparado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) con R<sub>1</sub>-L en condiciones adecuadas. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de disolventes tales como acetona, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido, dioxano, acetonitrilo, dimetil formamida, dimetoxi etano, benceno, tolueno, éter de petróleo, heptano, hexano, 2-butanona, xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, iso-butanol, tert-butanol, pentanol y similares o mezclas de los mismos. Bases tales como carbonatos de metales alcalinos tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>CO<sub>3</sub>, y similares, o hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH, KOH y similares, o alcóxidos de metales alcalinos tales como tert-BuOK, tert-BuONa y similares, pueden ser utilizados durante esta reacción. Se pueden utilizar hidruros de metales alcalinos tales como NaH, KH siempre que el disolvente utilizado no sea prótico o contenga grupo carbonilo. La reacción puede ser llevada cabo a una temperatura comprendida en un rango de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes utilizados en la reacción y el tiempo puede ser comprendido entre 1 y 48 horas.

25 **Procedimiento 2:** el compuesto de fórmula (Ia) puede ser preparado mediante condensación de Knoevenagel entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (VII). Las reacciones puede ser llevadas cabo en presencia de piperidina y ácido benzoico. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de disolventes tales como tolueno, benceno y similares o mezclas de los mismos. La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura de reflujo del disolvente o disolventes utilizados en la reacción y el tiempo puede estar comprendido entre 5 y 48 horas.

30 Los siguientes ejemplos muestran adicionalmente los procedimientos de preparación de compuestos de fórmula (Ia) y (I) de acuerdo con la presente invención y se facilitan solamente a efectos ilustrativos. Esta descripción no se debe considerar como limitativa del ámbito de la presente invención en modo alguno.

35 *Los datos espectrales <sup>1</sup>H RMN facilitados en los ejemplos (ver parte inferior) se han registrado utilizando un espectrómetro de 400 MHz (Bruker AVANCE-400) y se han registrado en escala δ. Si no se menciona de otro modo, el disolvente utilizado para la RMN es CDCl<sub>3</sub>. Se ha seguido el sistema IUPAC en la denominación de los compuestos.*

### Ejemplo 1

40 (Z)-tert-butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

Etapa I: Preparación de tert-Butil 4-((6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

45 Se añadió tert-butoxido de potasio (3,4 gm, 0,0306 moles) a una solución de tert-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (6,8 gm, 0,0368 moles) y 4,6-dicloro-5-metilpirimidina (5,0 gm, 0,0368 moles) en THF seco a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 15-20 horas a 30°C. La mezcla de reacción fue vertida en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida recogiendo 5,1 gm de producto sólido blancuzco.

50 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,47 (s, 9H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,94-2,0 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 5,31-5,35 (m, 1H), 8,38 (s, 1H).

Etapa II. tert-Butil 4-((6-(4-formilfenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

55 A una solución de t-butil 4-((6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (2,0 gm, 0,00610 moles) y 4-hidroxibenzaldehído (1,34 gm, 0,00610 moles) en dimetil formamida (50 ml), se añadió carbonato de cesio (4 gm, 0,0122 moles) y la mezcla de reacción fue agitada durante 24 horas a 70°C. A continuación la mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua enfriada con hielo y extraída con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto obtenido de esta manera fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando 15-20% de acetato de etilo en hexano proporcionando 1 gm de producto en forma de aceite.

60 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,48 (s, 9H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 5,32-5,36 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,93-7,96 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

Etapa III. (Z)-tert-Butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

A una solución de tert-butil 4-((6-(4-formilfenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (950 mg, 0,002298 moles), tiazolidin-2,4-diona (241 mg, 0,00206 moles) y ácido benzoico (0,0364 mg, 0,000298 moles) en tolueno (30 ml), se añadió piperidina (0,033 ml, 0,00344 moles) y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 7 horas utilizando un aparato Dean-Stark. A continuación la mezcla de reacción fue enfriada a 30°C y el producto sólido se filtró, se lavó con tolueno enfriado con hielo y se secó proporcionando 700 mg de producto sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,46 (s, 9H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 5,33-5,37 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

### Ejemplo 2

(Z)-tert-Butil 4-((6-(4-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metil pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

A una solución de tert-butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (250 mg, 0,0004882 moles) en dimetil formamida (10 ml), se añadió hidruro sódico (50%, 23,4 mg, 0,0004882 moles) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a 30°C y a continuación se añadió bromoacetato de etilo (0,08 ml, 0,000733 moles) a 0°C, a continuación la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas a 30°C. A continuación la mezcla de reacción fue vertida en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida proporcionando el producto en bruto. A continuación el producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando 18% de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando el producto como un sólido blanco (160 mg).

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,33-5,35 (m, 1H), 7,55 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

### Ejemplo 3

(Z)-5-(4-((6-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)-3-(metilsulfonyl)tiazolidin-2,4-diona.

A una solución enfriada con hielo de -5-(4-((6-((1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (145 mg, 0,0002799 moles) en diclorometano (5 ml), se añadió trietilamina (0,05 ml, 0,000335 moles) seguido por sulfonil cloruro de metano (0,03 ml, 0,0004198 moles) y se agitó a continuación 30°C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, se secó sobre cloruro cálcico y se evaporó en un rotavapor a presión reducida proporcionando el producto en bruto. A continuación el producto en bruto fue purificado utilizando cromatografía en columna utilizando 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando el producto en forma de sólido amarillo (17 mg).

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,43 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 4,06-4,12 (m, 2H), 5,37-5,41 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,28 (s, 1H).

### Ejemplo 4

(Z)-Etil-4-((5-metil-6-(3-(3-metil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi) pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

A una solución de (Z)-etil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (300 mg, 0,0006198 moles) en dimetil acetamida (10 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171 mg, 0,001239 moles) seguido por adición de yoduro de metilo (0,060 ml, 0,0009297 moles) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a 27°C durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción fue vertida en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en un rotavapor proporcionando un producto sólido amarillo (300 mg).

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,35-5,37 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

### Ejemplo 5

(2)-S-(3-((S-Metil-6-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxi) pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

Etapa 1: Sal de trifluoro acetato de (Z)-5-(3-((5-metil-6-(piperidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

A una solución de (Z)-tert-Butil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato (500 mg, moles) en diclorometano, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción fue agitada durante 6 horas a 30°C. A continuación la mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida recogiendo el producto en bruto como líquido espeso y el producto se utilizó para la siguiente etapa de síntesis.

5

Etapa 2: (Z)-5-(3-((5-Metil-6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxi) pirimidin-4-il)oxi) benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

A una solución de sal de trifluoro acetato de (Z)-5-(3-((5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (524 mg, 0,000974 mol) en diclorometano (20 ml), se añadió trietil amina (1,35 ml, 0,00974 mol) seguido por sulfonil cloruro de metano (0,150 ml, 0,001461 mol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a 30°C. A continuación la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre cloruro cálcico y se evaporó a presión reducida recogiendo el producto en bruto. A continuación el producto en bruto fue purificado por cromatografía en columna utilizando 1% de metanol en cloroformo como eluyente proporcionando 300 mg de producto como sólido blanco.

10

15

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,83-1,86 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 5,25-5,30 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,6 & 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 12,65 (s, 1H).

### Ejemplo 6

20

(2)-5-(3-6-((1-Acetilpiperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

A una solución de sal de trifluoro acetato de (Z)-5-(3-((5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona preparada en la etapa 1 del ejemplo 5 (524 mg, 0,000974 mol) en diclorometano (20 ml), se añadió trietil amina (1,35 ml, 0,00974 mol) seguido por la adición de cloruro de acetilo (0,104 ml, 0,001461 mol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 5 horas a 30°C. A continuación la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre cloruro cálcico y se evaporó a presión reducida recogiendo el producto en bruto. El producto en bruto fue purificado a continuación por cromatografía en columna utilizando 1,5% de metanol en cloroformo como eluyente proporcionando 300 mg de producto en forma de sólido amarillo.

25

30

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,59-1,65 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,00-2,03 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,39-3,43 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,60 & 1,60 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8:27 (s, 1H), 12,65 (s, 1H, intercambiable).

35

Los siguientes compuestos fueron preparados por procedimientos similares a cualquiera de los descritos en los ejemplos anteriores o combinaciones adecuadas de los procesos junto con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos, etc., de manera que se encuentra dentro del ámbito de los técnicos en la materia.

40

### Ejemplo 7

(Z)-5-(4-((6-((1-(3-iso-Propil-1,2,4-oxadiazol-5-il) piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

45

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,92-1,99 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 2H), 5,42-5,46 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

### Ejemplo 8

50

(Z)-tert-Butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-2-metoxifenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,48 (s, 9H), 1,78-1,97 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,72-3,73 (m, 2H), 3,81 (m, 3H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0 & 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

55

### Ejemplo 9

(Z)-tert-butil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

60

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,46 (s, 9H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 2H), 5,33-3,36 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (t, J=5,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

65

**Ejemplo 10**

(Z)-5-(4-6-((1-(3-iso-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

5  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,30 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,75-1,80 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,77-2,84 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 5,30-5,34 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,8 & 2,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,63 (s, 1H).

**Ejemplo 11**

10 (Z)-Metil 4-6-(4-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

$^1\text{H RMN}$ : 1,79-1,83 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 6,8 & 2,0 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

**Ejemplo 12**

15 (Z)-tert-butil 4-6-(4-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil) fenoxi)pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

20  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 2H), 5,29-5,33 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

**Ejemplo 13**

25 (Z)-encil 4-6-(4-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,63-1,71 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,30-5,33 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,39 (m, 5H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,61 (s, 1H).

**Ejemplo 14**

30 (Z)-Etil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

35  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,27-5,33 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); 12,6 (s, 1H).

**Ejemplo 15**

40 (Z)-iso-butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

45  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 3,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,30-5,33 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,61 (s, 1H).

**Ejemplo 16**

50 (Z)-iso-Propil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,18 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 4,74-4,80 (m, 1H), 5,29-5,32 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,6 (s, 1H).

**Ejemplo 17**

55 (Z)-5-(4-((5-Metil-6-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

60  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  1,67-1,71 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 2H), 5,39-5,40 (m, 1H), 6,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 12,6 (s, 1H).

**Ejemplo 18**

65 (Z)-tert-butil 2-(((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,47(s, 9H), 1,88-2,04 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 2H), 4,15-4,27 (m, 1 H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,33 (s, 1H).

**Ejemplo 19**

5 (Z)-tert-butil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil) fenoxi)pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

10 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,47 (s, 9H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 5,28-5,32 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

**Ejemplo 20**

15 (Z)-Etil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,26 (t, J = 10,4 Hz, 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,17 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,34-3,39 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

**Ejemplo 21**

20 (Z)-Metil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

25 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,79-1,85 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,75-3,76 (m, 2H), 5,35-3,38 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

**Ejemplo 22**

30 (Z)-iso-butil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H RMN: δ 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,34-5,40 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

**Ejemplo 23**

35 (Z)-tert-butil 2-(((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato.

40 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,47(s, 9H), 1,86-2,04 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 2H), 4,11-4,27 (m, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,48-4,51 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

**Ejemplo 24**

45 (Z)-tert-butil 4-((6-(4-((3-(metilsulfonyl)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

50 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,47 (s, 9H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,97-2,01 (m,2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 3,71-3,80 (m, 2H), 5,29-5,33 (m, 1H), 6,25 (s,1H), 7,29 (dd, J = 6,8 & 2,0 Hz, 2H), 7,56 (d,J= 8,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

**Ejemplo 25**

55 (Z)-5-(3-(((6-((1-(3-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il) piperidin4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,30 (d, J= 7,2 Hz, 6H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 2H), 5,42-5,46 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 7,27-7,28 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,35 (singlete amplio, 1H).

**Ejemplo 26**

(Z)-5-(3-(((6-((1-(5-Etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,48 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 2H), 5,41-5,47 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,26 (s, 1H).

5 **Ejemplo 27**

(Z)-5-(3-((6-((1-Bencilpiperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi) benciliden) tiazolidin-2,4-diona.

10 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,87-1,95 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,20-5,24 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 7H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

**Ejemplo 28**

15 (Z)-5-(3-((5-Metil-6-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi) bencilid en) tiazolidin-2,4-diona.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,68-1,91 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 2H), 4,18-4,24 (m, 2H), 5,43-5,48 (m, 1H), 6,49 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,13-7,29 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,10 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

20 **Ejemplo 29**

(Z)-Bencil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi) pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

25 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,78 (bs, 2H), 2,00 (bs, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 7,6 & 1,6 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 6H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

**Ejemplo 30**

30 (Z)-Bencil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi) pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,78 (bs, 2H), 2,00 (bs, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

35 **Ejemplo 31**

(Z)-tert-butil 4-((6-(4-((3-etil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil) fenoxi) pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

40 <sup>1</sup>H RMN: δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,71-1,76 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 4H), 5,28-5,32 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

**Ejemplo 32**

45 (Z)-Metil 4-((6-(3-((3-isopropil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H RMN: δ 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,74-3,76 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 1H), 5,33-3,39 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

50 **Ejemplo 33**

(Z)-Isobutil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

55 <sup>1</sup>H RMN: δ 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 3H), 3,34-3,49 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,29-5,36 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0 & 1,6 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

**Ejemplo 34**

60 (Z)-Isobutil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

<sup>1</sup>H RMN: δ 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 & 2,0 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

65



**Ejemplo 35**

(Z)-Metil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

- 5  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,68-1,80 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,79 (bs, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

**Ejemplo 36**

10 (Z)-Metil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

- 15  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,72-1,80 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,75-3,81 (m, 2H), 5,30-5,34 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 4,0 & 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

**Ejemplo 37**

(Z)-5-(4-((6-((1-Bencilpiperidin-4-il)oxi) pirimidin-4-il)oxi) benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

- 20  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,83-1,93 (m, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 5,16-5,20 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,22-7,51 (m, 7H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

**Ejemplo 38**

25 (Z)-5-(4-((6-((1-Bencilpiperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi) benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

- $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,86-1,95 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,21-5,24 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

**Ejemplo 39**

(Z)-5-(3-((6-((1-Bencilpiperidin-4-il)oxi) pirimidin-4-il)oxi) benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

- 35  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,86-1,96 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,56-2,59 (m, 2H), 2,89-2,90 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 5,16-5,20 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 6H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

**Ejemplo 40**

40 (Z)-tert-Butil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)-2-metoxifenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

- 45  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,29-5,33 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4 & 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

**Ejemplo 41**

(Z)-5-(4-((6-((1-(5-Etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

- 50  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,21 (t, J = 7,61 Hz, 3H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 4,24-4,30 (m, 2H), 5,37-5,42 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

**Ejemplo 42**

55 (Z)-5-(3-((6-((1-(Pirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi) benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

- 60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,60-1,68 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,33-5,39 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,62 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,44 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,48 (s, 1H), 12,66 (s, 1H).

**Ejemplo 43**

(Z)-5-(4-((6-((1-(Pirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi) benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,64-1,68 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,33-5,39 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,61 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,48 (s, 1H), 12,63 (s, 1H).

**Ejemplo 44**

10 (Z)-tert-Butil 4-((6-(3-((2,4-dioxo-3-(2-oxo propil)tiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metil pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

15  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,32-5,36 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,10 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

**Ejemplo 45**

20 (Z)-tert-Butil 4-((6-(3-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2, 4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metil pirimidin-4-il)oxi) piperidin-1-carboxilato.

25  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,29 (t, J = 6,8Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,32-5,36 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,29 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

**Ejemplo 46**

30 (Z)-tert-Butil 4-((6-(4-((2,4-dioxo-3-(2-oxopropil)tiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,71-1,76 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,28-5,32 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

**Ejemplo 47**

35 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-Cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,60-1,68 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,68-3,74 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 5,38-5,43 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,40-7,41 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 12,66 (s, 1H).

**Ejemplo 48**

45 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-Bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi) benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

$^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,85-1,93 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 2H), 5,39-5,45 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,27 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

**Ejemplo 49**

(3R,4S)-tert-Butil 4-((6-(3-((Z)-(2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato.

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,41 (s, 9H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,01-3,20 (m, 1H), 3,29-3,33 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 5,36-5,43 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 7,2 & 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 12,65 (s, 1H).

**Ejemplo 50**

60 (Z)-Bencil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil) fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

65  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,83 (bs, 2H), 2,02 (bs, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,77-3,83 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,34-5,40 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 6H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).

**Ejemplo 51**

(Z)-Etil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

5  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,27 (t, J = 9,2 Hz, 3H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,30-5,35 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

**Ejemplo 52**

(Z)-Etil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

10  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

**Ejemplo 53 C**

(Z)-Isobutil 4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

20  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  0,94 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,31-5,35 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

**Ejemplo 54**

(Z)-Isobutil 4-((6-(3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

25  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  0,94 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 2H), 3,88 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

**Ejemplo 55**

(Z)-5-(3-((6-((1-(5-Etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-iona.

30  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,06-2,50 (m, 2H), 2,47 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,54-3,61 (m, 2H), 4,24-4,30 (m, 2H), 5,38-5,42 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 7,2 & 2,4 Hz, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,44 (s, 1H).

**Ejemplo 56**

(Z)-6-(4-((6-(3-((2,4-Dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinonitrilo.

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,78-1,85 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,97-4,03 (m, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,6 & 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,2 & 2,4, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 57**

(Z)-tert-Butil 4-((6-(3-((3-bencil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

40  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,32-3,36 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,30-7,43 (m, 5H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

**Ejemplo 58**

(Z)-tert-butil 4-((6-(3-((3-allil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

45  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,49 (s, 9H), 1,78-1,83 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 4,35-4,37 (m, 2H), 5,25-5,36 (m, 3H), 5,83-5,90 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

65

**Ejemplo 59**

(Z)-tert-Butil 4-((6-(3-((3-(2-bromoetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

5  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,49 (s, 9H), 1,78-1,83 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 4,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,34-5,37 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,30 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

**Ejemplo 60**

(Z)-tert-Butil-4-((6-(3-((3-(2-etil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato.

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,16 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,49-2,51 (m, 2H), 3,31-3,71 (m, 4H), 5,29-5,33 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

**Ejemplo 61**

20 (Z)-3-Etil-5-(3-((6-((1-(5-etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

25  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,85-1,91 (m, 2H), 2:06-2,12 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,83 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,43-5,47 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,30 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0 & 4,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 5,6 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H).

**Ejemplo 62**

30 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-Etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)-3-(2-oxopropil)tiazolidin-2,4-diona.

35  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$  1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,47 (q, J = 7,6 Hz, 3H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,16-4,22 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,41-5,47 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,30 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

**Ejemplo 63**

(Z)-5-(3-((6-((1-(isopropilsulfonil) piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 3H), 3,46-3,52 (m, 2H), 5,30-5,34 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 8,0 & 1,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,65 (s, 1H).

**Ejemplo 64**

45 (Z)-5-(3-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,50-1,58 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 5,26-5,75 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,67 (s, NH).

**Ejemplo 65**

55 (Z)-5-(4-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,66-1,70 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,64 (s, NH).

**Ejemplo 66**

(Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi) pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 2H), 5,38-5,43 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,29 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

**Ejemplo 67**

10 (Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-etilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)-3-metiltiazolidin-2,4-diona.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,80-1,84 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,81-2,84 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 2H), 5,37-5,39 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,44 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

**Ejemplo 68**

20 (Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-etilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)-3-(2-oxo-propil)tiazolidin-2,4-diona.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,30-5,45 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0 & 1,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

**Ejemplo 69**

30 (Z)-3-isopropil-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 2H), 5,30-5,45 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,53 (dd, J = 8,0 & 4,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

**Ejemplo 70**

(Z)-6-(4-((6-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi) pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinonitrilo.

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,70-1,72 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 2H), 4,07-4,11 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,2 & 2,4 Hz, 1H), 8,48-8,49 (m, 2H), 12,67 (s, 1H, NH).

**Ejemplo 71**

45 (Z)-5-(3-((6-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi) pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

50  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,75-1,85 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 5,20-5,26 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0 & 1,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,67 (s, 1H, NH).

**Ejemplo 72**

55 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-cloropirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,62-1,69 (m, 2H), 2,03-2,05 (m, 2H), 3,54 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 5,35-5,36 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,67 (s, 1H, NH).

**Ejemplo 73**

(Z)-5-(4-((6-((1-(5-cloropirimidin-2-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,63-1,70 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 5,34-5,38 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 12,64 (s, 1H, NH).

**Ejemplo 74**

10 (Z)-3-(metilsulfonil)-5-(4-((6-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,76-1,83 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,22-5,25 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 6,8 & 1,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

**Ejemplo 75**

20 (Z)-5-(4-((6-((1-(5-bromopiridin-2-il) piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,61-1,70 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 6,8 & 2,0 Hz, 2H), 7,66-7,69 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,64 (s, 1H).

**Ejemplo 76 D232-TBR-010**

30 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-bromopiridin-2-il) piperidin-4-il)oxi) pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6):  $\delta$  1,69-1,70 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 2H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6 & 1,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 10,8 & 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden ser formulados en composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas para combinar con excipientes adecuados por técnicas y procesos y concentraciones de forma bien conocida.

Los compuestos de fórmula (I) de las composiciones farmacéuticas que los contienen son útiles como ligandos del receptor GPR 119 adecuado para humanos y otros animales de sangre caliente y se pueden administrar por medio de administración oral, tópica o parenteral. La cantidad de componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, en la composición farmacéutica y la dosificación unitaria de los mismos pueden variar o se pueden ajustar ampliamente dependiendo de varios factores, tales como procedimiento de aplicación particular, potencia del compuesto particular y concentración deseada.

**Actividad biológica**

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención fue comprobada en los siguientes modelos in vitro e in vivo que se han mencionado. **Ensayo cAMP:** una línea celular estable que expresa receptor recombinante humano GPR-119 fue establecida y utilizada para investigar la eficacia de los compuestos de la invención basándose en los niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP) utilizando kits de cAMP disponibles comercialmente. Los compuestos de la invención produjeron un incremento dependiente de la concentración en el nivel de cAMP y los datos se reunieron en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1.** Incremento de multiplicidad en AMP cíclico con respecto a DMSO.

Ejemplo		10 nM	100 nM	1 $\mu\text{M}$
DMSO	1			
18		1,50	2,57	4,03
10		1,14	2,30	5,06
24		1,07	1,11	2,27
3		0,64	0,88	2,02
19		1,31	1,92	4,24
21		0,92	1,06	2,35
20		0,59	2,02	2,39
23		0,90	1,29	1,11
22		0,95	1,82	1,66

Ejemplo	10 nM	100 nM	1 uM
13	0,61	0,63	1,42
7	0,79	1,32	2,24
1	0,90	2,27	3,96
17	0,84	1,06	2,57
16	1,91	2,54	3,17
8	0,52	0,85	1,67
15	1,72	2,19	3,28
14	1,40	2,40	6,61
12	2,22	4,47	7,00
9	2,54	4,86	6,57
25	3,32	5,81	1,39
26	4,02	7,17	9,34
50	1,73	4,66	5,74
27	1,38	2,89	4,79
28	1,32	2,86	4,56
30	2,29	3,59	7,4
29	2,09	3,66	8,17
4	4,52	4,95	7,17
54	1,31	2,28	4,11
53	0,99	1,79	3,59
39	0,85	1,38	2,20
40	0,87	1,21	1,66
11	1,00	1,38	2,51
2	5,90	8,00	12,56
31	1,06	2,27	3,66
32	0,77	0,94	1,45
33	0,83	1,36	2,72
34	0,73	1,09	2,22
35	0,56	0,57	0,96
36	0,80	1,38	2,19
52	1,15	1,94	3,36
51	0,79	1,25	2,81
37	0,97	1,47	2,07
38	0,34	0,67	1,64
55	1,18	2,86	4,77
41	1,00	1,58	3,53
42	0,65	1,27	3,10
43	0,94	1,27	1,98
46	1,58	1,89	5,45
45	1,05	1,33	2,88

**Tabla 2.** EC<sub>50</sub> en ensayo cAMP

Ejemplo	EC <sub>50</sub>
1	88
7	124
9	43
12	130
66	71

**Estudios de eficacia in vivo**

5

**Pruebas de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTT) en ratones C57/BL6:**

10

Se utilizaron para este experimento ratones C57/BL6 con una edad de 6-8 semanas. Los animales son agrupados basándose en niveles de glucosa en suero sin ayuno y fueron mantenidos en ayuno durante una noche (día antes de OGTT). En el día del experimento, cada uno de los animales recibió una dosis única de compuestos vehículo/prueba (30 mg/kg) administrados por vía oral, 30 minutos después de la dosificación, los animales son sangrados para la estimación del nivel de glucosa basal y al mismo tiempo una carga de glucosa (3 g/kg) se administrará por vía oral. Se recoge sangre en tiempos correspondientes a 20, 40, 60 y 120 minutos después de la administración de la carga de glucosa. Se separa el suero para determinación de niveles de glucosa y se calcula el cambio del área debajo de la curva en cuanto a glucosa y se dispone en la tabla 3 como % de reducción de AUC.

15

**Tabla 3**

Ejemplo	% de reducción de AUC en 50 mg/kg
1	35,0
2	13,0
7	29,0
9	32,4
12	23,4
66	41,1

**Pruebas de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTT) en ratones db/db:**

5 Se utilizaron para este experimento ratones db/db con una edad de 5-7 semanas. Los animales se mantienen en ayuno y son agrupados basándose en niveles de glucosa en suero en ayuno y después de la agrupación se llevó a cabo OGTT. Cada uno de los animales recibió una dosis única de compuestos vehículo/prueba (50 mg/kg) administrados por vía oral, 30 minutos después de la dosificación, los animales son sangrados para la estimación del nivel de glucosa basal y al mismo tiempo una carga de glucosa (2 g/kg) se administrará por vía oral. Se recoge  
10 sangre en tiempos correspondientes a 30, 60 y 120 minutos después de la administración de la carga de glucosa. Se separa el suero para determinación de niveles de glucosa y se calcula el cambio del área debajo de la curva en cuanto a glucosa y la desviación de glucosa a partir del control de Vehículo con carga de glucosa Vs, grupo de control con agua sin carga de glucosa y dispuesto en tabla 4 como % de reducción en desviación de glucosa en AUC del control de vehículo Vs.

15

**Tabla 4**

Ejemplo	% de reducción de AUC en 50 mg/kg
1	56,2
2	47,3
7	22,4
9	69,1
12	66,7

20 De este modo, los compuestos de la presente invención son selectivos al receptor GPR-119 y muestran, por lo tanto, potencial para ayudar a controlar/reducir la obesidad. De manera general, tienen efectos reductores de la glucosa en varios grados. Por lo tanto, estos compuestos pueden ser útiles como tratamiento potencial de diabetes y/o obesidad.

25 Los nuevos compuestos de la presente invención (I) pueden ser formulados en composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas por combinación con excipientes adecuados por técnicas y procesos y concentraciones tal como es bien conocido.

30 Los compuestos de fórmula (I) o composiciones farmacéuticas que los contienen son adecuados para los humanos y otros animales de sangre caliente y se pueden administrar por vía oral, tópica o parenteral para el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la dislipidemia, obesidad etc.

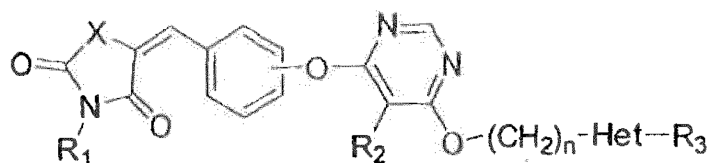
35 La composición farmacéutica es facilitada utilizando técnicas convencionales. Preferentemente, la composición se encuentra en forma de dosis unitaria conteniendo una cantidad efectiva del componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención.

40 La cantidad de componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención en la composición farmacéutica y unidad de dosificación de la misma se pueden variar o ajustar ampliamente dependiendo del procedimiento particular de aplicación, de la potencia del compuesto particular y de la concentración deseada. De manera general, la cantidad de componente activo variará entre el 0,5% y el 90% en peso de la composición.



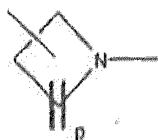
## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



(I)

- 5 sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que las contienen en que "R<sub>1</sub>" representa H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo, haloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo lineales o ramificados, o los grupos representados por (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>4</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub> en la que R<sub>4</sub> en cada caso independientemente representa H, grupos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicilo o heteroarilo lineales o ramificados y m = 0 a 3; "R<sub>2</sub>" representa H, grupos ciano, nitro, formilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi lineales o ramificados; "R<sub>3</sub>" representa grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo lineales o ramificados o los grupos representados por C(O)OR<sub>5</sub>, C(O)R<sub>5</sub>, y SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, en los que R<sub>5</sub> en cada caso independientemente representa H o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo lineales o ramificados; "n" representa un número entero de 0 a 3; "Het" representa



- 20 en la que "p" representa un número enteros de 1 a 3; "X" representa O, S.

2. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que R<sub>1</sub> es seleccionado entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, haloalquilo; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquenilo, cicloalquilo, aralquil alquilsulfonilo, arilsulfonilo lineales o ramificados, los grupos representados por (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>4</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>, en los que R<sub>4</sub> en cada caso independientemente representa H, grupos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicilo o heteroarilo lineales o ramificados y m = 0 a 3;

3. Compuestos, según las reivindicaciones 1 y 2, en los que R<sub>1</sub> es seleccionado entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, haloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquenilo, aralquil alquilsulfonilo, arilsulfonilo lineales o ramificados, los grupos representados por (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>4</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>, en los que R<sub>4</sub> en cada caso independientemente representa grupos seleccionados entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, arilo lineales o ramificados, y m = 0 a 3.

4. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que R<sub>2</sub> es seleccionado entre H, nitro, grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi lineales o ramificados;

5. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que los sustituyentes "R<sub>1</sub>", "R<sub>3</sub>", R<sub>4</sub>" o "R<sub>5</sub>" son seleccionados independientemente entre los grupos que comprenden hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, amino, ciano, formilo, o grupos sustituidos o no sustituidos seleccionados entre amidino, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, perhaloalcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, alcoxi, alquenoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterocicilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, heterocicilalcoxi, heterocicilalcoxiacilo, acilo, aciloxi, acilamino, amino monosustituido o disustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas, carbonilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, ariltio, alquilsulfonilamino, alquilsulfoniloxi, alcóxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcóxi-amino, hidroxilamino, derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados.

6. Compuestos, según la reivindicación 1, seleccionados entre

(Z)-tert-Butil-4-((6-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato;

(Z)-tert-Butil-4-((6-(4-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato;

(Z)-5-(4-((6-((1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)-3-(metilsulfo-nil)tiatzolidin-2,4-diona;

(Z)-Etil-4-((5-metil-6-(3-((3-metil-2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato;

(Z)-5-(3-((5-Metil-6-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiatzolidin-2,4-diona;



- (Z)-5-(3-((6-((1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-5-(3-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.  
 (Z)-5-(4-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-etilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)-3-metiltiazolidine-2,4-diona;  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-etilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)-3-(2-oxopropil)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-3-isopropil-5-(3-((6-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)-5-metilpirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-6-(4-((6-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(metilsulfonil)ptetidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-5-(4-((6-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-3-(metilsulfonil)-5-(4-((6-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-5-(4-((6-((1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona;  
 (Z)-5-(3-((6-((1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)oxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona.

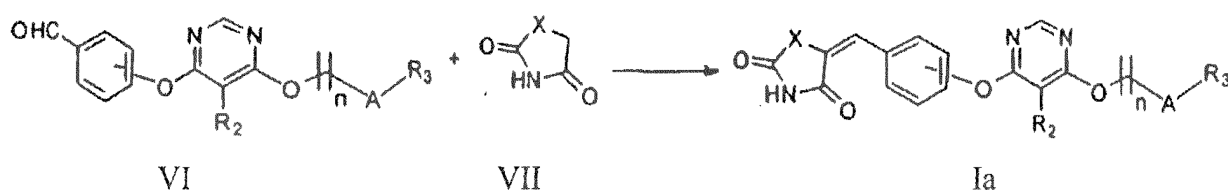
7. Composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I), tal como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su utilización como medicamento.

9. Compuestos de fórmula (I), según las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica, según la reivindicación 7, para su utilización en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, enfermedades ateroscleróticas, enfermedades cardiovasculares arteroescleróticas, ictus, enfermedades coronarias, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de los vasos periféricos, restenosis vascular, diabetes, Síndrome X, retinopatía diabética, neuropatía diabética, enfermedades renales glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedades renales de etapa final, microalbuminuria y albuminuria.

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X y n son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y A tiene el mismo significado que Het en la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

- i. reaccionar compuestos de fórmula general (VI) en la que todos los símbolos son los definidos anteriormente con compuestos de fórmula general (VII), en la que todos los símbolos son los definidos anteriormente, para conseguir un compuesto de fórmula general (Ia);



- ii. reaccionar compuestos de fórmula general (Ia) en los que todos los símbolos son los definidos anteriormente con R<sub>1</sub>L, en la que L representa un grupo cedente adecuado, tal como halógeno, mesilato, tosilato, triflato y similares para conseguir el compuesto de fórmula general (I)

