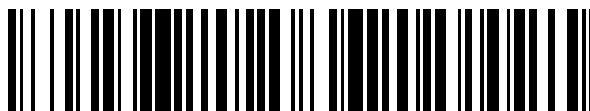


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 662**

51 Int. Cl.:

A01N 43/58

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2012** **PCT/US2012/026261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012** **WO12116145**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012** **E 12749051 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** **EP 2677869**

54 Título: **Novedosos derivados de azabencimidazol cíclicos útiles como agentes antidiabéticos**

30 Prioridad:

25.02.2011 US 201161446551 P

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

05.02.2018

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
07065-0907 Rahway , New Jersey , US

72 Inventor/es:

ANAND, RAJAN;
APGAR, JAMES, M.;
BIFTU, TESFAYE;
CHEN, PING;
CHU, LIN;
COLANDREA, VINCENT, J.;
DONG, GUIZHEN;
DROPINSKI, JAMES, F.;
FENG, DANQING;
HICKS, JACQUELINE, D.;
JIANG, JINLONG;
KIM, ALEXANDER, J.;
LEAVITT, KENNETH, J.;
LI, BING;
QIAN, XIAOXIA;
SEBHAT, IYASSU;
WEI, LAN;
WILKENING, ROBERT, R. y
WU, ZHICAI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 652 662 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

Novedosos derivados de azabencimidazol cíclicos útiles como agentes antidiabéticos

5 Antecedentes de la invención

La diabetes se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en estado en ayunas o después de la administración de glucosa durante un ensayo de tolerancia a glucosa oral. En diabetes de tipo 1 o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En diabetes de tipo 2 o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), aún se produce insulina por las células de los islotes en el páncreas. Los pacientes que tienen diabetes de tipo 2 tienen resistencia a los efectos de la insulina a la hora estimular el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos principales sensibles a insulina, incluyendo músculo, hígado y tejidos adiposos. Estos pacientes a menudo tienen niveles normales de insulina, y pueden tener hiperinsulinemia (niveles elevados de insulina en plasma), ya se compensan la eficacia reducida de la insulina secretando cantidades aumentadas de insulina (Polonsky, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 Supl. 2:S29-31, 2000). La resistencia a la insulina no está causada principalmente por una cantidad disminuida de receptores de insulina, sino en su lugar por un defecto posterior a la unión al receptor de insulina que aún no está completamente comprendido. Esta ausencia de sensibilidad a la insulina provoca una insuficiente activación mediada por insulina- de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo, y una represión inadecuada mediada por insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Finalmente, un paciente puede llegar a ser diabético debido a la incapacidad de compensar apropiadamente la resistencia a la insulina. En seres humanos, las células beta dentro de los islotes pancreáticos inicialmente compensan la resistencia a la insulina aumentando la producción de insulina. La aparición de diabetes de tipo 2 debido a los aumentos insuficientes (o disminuciones reales) en la masa de las células beta se debe aparentemente a una apoptosis aumentada de las células beta respecto a individuos resistentes a la insulina no diabéticos (Butler et al., Diabetes 52:102-110, 2003).

La hiperglucemia persistente o no controlada se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad prematura. A menudo, la homeostasis anómala de la glucosa se asocia tanto directa como indirectamente con la obesidad, la hipertensión y alteraciones del metabolismo de los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas, así como otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo significativamente aumentado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo aterosclerosis, cardiopatía coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico eficaz de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la obesidad y la hipertensión son muy importante en el control y el tratamiento clínico de la diabetes mellitus.

Los pacientes que tienen resistencia a la insulina a menudo muestran varios síntomas que, juntos, se mencionan como síndrome X o síndrome metabólico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo aumentado de desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía coronaria.

Hay varios tratamientos disponibles para la diabetes de tipo 2, cada uno de los cuales tiene sus propias limitaciones y riesgos potenciales. El ejercicio físico y una reducción en la ingesta de calorías en la dieta a menudo mejoran drásticamente la afección diabética y son el tratamiento de primera línea recomendado habitual de la diabetes de tipo 2 y de las afecciones prediabéticas asociadas a la resistencia a la insulina. La adhesión a este tratamiento generalmente es muy baja a causa de los estilos de vida sedentarios tan arraigados y el consumo excesivo de alimentos, especialmente de alimentos que contienen grandes cantidades de grasa y carbohidratos. Los tratamientos farmacológicos para la diabetes se han centrado en gran medida en tres áreas de fisiopatología: (1) producción de glucosa hepática (biguanidas, tales como fenformina y metformina), (2) resistencia a la insulina (agonistas de PPAR, tales como rosiglitazona, troglitazona, englitazona, balaglitazona, MCC-555, netoglitazona, T-131, LY-300512, LY-818 y pioglitazona), (3) secreción de insulina (sulfonilureas, tales como tolbutamida, glipizida y glimepirida); (4) miméticos hormonales de incretina (derivados y análogos de GLP-1, tales como exenatida y liraglutida); y (5) inhibidores de la degradación de la hormona incretina (inhibidores de DPP-4, tales como sitagliptina).

Muchos de los tratamientos actuales para la diabetes tienen efectos secundarios indeseados. La fenformina y la metformina pueden inducir acidosis láctica, náuseas/vómitos y diarrea. La metformina tienen un riesgo de efectos secundarios menor que la fenformina y se prescribe ampliamente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Los agonistas de PPAR gamma actualmente comercializados son moderadamente eficaces a la hora de reducir los niveles de glucosa y hemoglobina A1C en plasma, y no mejoran mucho el metabolismo de los lípidos o el perfil de lípidos. Las sulfonilureas y los secretagogos de insulina relacionados pueden causar secreción de insulina incluso si el nivel de glucosa es bajo, provocando hipoglucemia, que puede ser letal en casos graves. La administración de secretagogos de insulina, por lo tanto, debe controlarse con mucho cuidado. Sigue existiendo la necesidad de tratamientos para la diabetes que funcionen por mecanismos novedosos de acción y que muestren menos efectos secundarios.

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) se ha identificado como un regulador del metabolismo de carbohidratos y ácidos grasos que ayuda a mantener el equilibrio energético en respuesta a sobrecarga ambiental y

nutritiva. Existen evidencias de que la activación de AMPK provoca varios efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos y la glucosa reduciendo la glucogénesis y la lipogénesis de nuevo (síntesis de ácidos grasos y colesterol), y aumentando la oxidación de los ácidos grasos y la captación de glucosa por el músculo esquelético. La inhibición de ACC, por fosforilación mediante AMPK, da lugar a una disminución en la síntesis de ácidos grasos y a un aumento en la oxidación de ácidos grasos, mientras que la inhibición de la HMG-CoA reductasa, por fosforilación mediante AMPK, da lugar a una disminución en la síntesis de colesterol (Carling, D. et al., FEBS Letters 223:217 (1987)).

En el hígado, la activación de AMPK provoca una disminución en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, inhibiendo la producción de glucosa hepática y aumentando la oxidación de ácidos grasos. Se ha demostrado que la proteína cinasa activada por AMP regula a síntesis de triacilglicerol y la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo mediante la glicerol-3-fosfato aciltransferasa (Muoio, D. M. et al., Biochem. J. 338:783 (1999)). Se ha demostrado que otro sustrato de AMPK, el factor nuclear de hepatocitos-4 α , está implicado en la diabetes de tipo 1 de aparición en la madurez (Leclerc, I. et al., Diabetes 50:1515 (2001)). Los procesos adicionales que se cree que están regulados a través de la activación de AMPK incluyen la estimulación del transporte de glucosa en el músculo esquelético y la regulación de los genes clave en el metabolismo de ácidos grasos y glucosa en el hígado (Hardie, D. G. y Hawley, S. A., Bioessays 23: 1112 (2001), Kemp, B. E. et al., Biochem. Soc. Transactions 31:162 (2003), Musi, N. y Goodyear, L. J. Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders 2:119 (2002); Lochhead, P. A. et al., Diabetes 49:896 (2000); y Zhou, G. et al., J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001).

Los estudios *in vivo* han demostrado los siguientes efectos beneficiosos de administración tanto aguda como crónica de AICAR, un activador de AMPK, en modelos de roedor de obesidad y diabetes de tipo 2: 1) una mejora en la homeostasis de la glucosa en ratones diabéticos resistentes a la insulina (ob/ob); 2) una disminución en las concentraciones de glucosa en sangre en ratones ob/ob y db/db y una reducción de la glucosa en glucosa de un 35 % después de 8 semanas de administración; y 3) una reducción en las alteraciones metabólicas y una reducción de la presión sanguínea en ratas que presentan características de síndrome de resistencia a la insulina (Bergeron, R. et al., Diabetes 50:1076 (2001); Song, S. M. et al., Diabetologia 45:56 (2002); Halseth, A. E. et al., Biochem and Biophys. Res. Comm. 294:798 (2002); y Buhl, E. S. et al., Diabetes 51: 2199 (2002)). Un estudio adicional de administración de AICAR durante 7 semanas en ratas Zucker obesas (fa/fa) dio lugar a una reducción en los triglicéridos y los ácidos grasos libres en plasma; un aumento en el colesterol HDL; y una normalización del metabolismo de la glucosa evaluado por un ensayo de tolerancia a glucosa oral (Minokoshi, Y. et al., Nature 415: 339 (2002)). La expresión de la AMPK negativa dominante en músculo esquelético de ratones transgénicos ha demostrado que el efecto de AICAR sobre la estimulación del transporte de glucosa depende de la activación de AMPK (Mu, J. et al., Molecular Cell 7: 1085 (2001)).

Los últimos datos también sugieren que la activación de AMPK está implicada en los efectos reductores de la glucosa y los lípidos del fármaco antidiabético metformina. Se ha demostrado que el fármaco contra la diabetes metformina puede activar AMPK *in vivo* a altas concentraciones (Zhou, G. et al., J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001); Musi, N. et al. Diabetes 51: 2074 (2002)).

Basándose en estos estudios, se espera que la activación *in vivo* de AMPK en el hígado puede provocar la reducción de la producción hepática de glucosa, una mejora en la homeostasis global de la glucosa, una disminución en la síntesis de ácidos grasos y colesterol, y un aumento en la oxidación de ácidos grasos. Se espera que la estimulación de AMPK en músculo esquelético provoque un aumento en la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos con una mejora resultante de la homeostasis de la glucosa y una mejora en la acción de la insulina. Finalmente, el aumento resultante en el gasto de energía debe dar lugar a una disminución en el peso corporal. Se ha informado de que la reducción de la presión sanguínea es una consecuencia de la activación de AMPK.

La síntesis aumentada de ácidos grasos es una característica de muchas células tumorales, por lo tanto, la disminución de la síntesis de ácidos grasos mediante la activación de AMPK también puede ser útil como tratamiento del cáncer. La activación de AMPK también puede ser útil para tratar eventos isquémicos en el cerebro (Blazquez, C. et al., J. Neurochem. 73: 1674 (1999)); para evitar los daños por las especies reactivas de oxígeno (Zhou, M. et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 279: E622 (2000)); y para mejorar los sistemas circulatorios locales (Chen, Z.-P., et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. FEBS Letters 443: 285 (1999)).

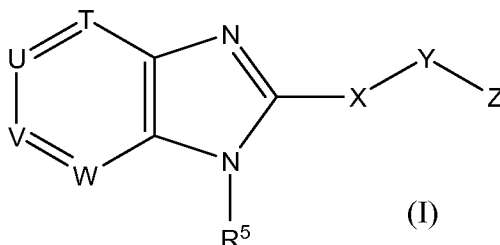
Se espera que los compuestos que activan AMPK sean útiles para tratar la diabetes mellitus de tipo 2, la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia, el cáncer y el síndrome metabólico, así como enfermedades cardiovasculares, tales como infarto de miocardio y apoplejía, mejorando el metabolismo de la glucosa y los lípidos y reduciendo el peso corporal. Existe la necesidad de potentes activadores de AMPK que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para su uso como agentes farmacéuticos para seres humanos.

Se divulgan compuestos de bencimidazol en los documentos WO 2010/051206; WO 2010/051176; WO 2010/047982; WO 2010/036613; WO 2012/033149; WO 93/07124; WO 95/29897; WO 98/39342; WO 98/39343; WO 00/03997; WO 00/14095; WO 01/53272; WO 01/53291; WO 02/092575; WO 02/40019; WO 03/018061; WO 05/002520; WO 05/018672; WO 06/094209; US 6.312.662; US 6.489.476; US 2005/0148643; DE 3 316 095; JP 6

298 731; EP 0 126 030; EP 0 128 862; EP 0 129 506; y EP 0 120 403. Se divulgan activadores de AMPK en los documentos WO 08/006432; WO 05/051298; WO 05/020892; US 2007/015665; US 2007/032529; US 2006/287356; y US 2005/038068.

5 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados de bencimidazol de fórmula estructural I:

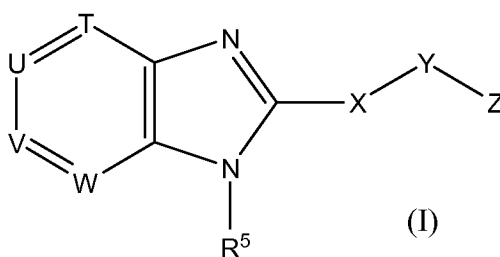


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula estructural I y realizaciones de los mismos, son activadores de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y son útiles en el tratamiento, la prevención y la supresión de enfermedades, trastornos y afecciones mediados por la activación de la proteína cinasa activada por AMP, tales como la diabetes mellitus de tipo 2, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la dislipidemia, trastornos de los lípidos, la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico y la aterosclerosis.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento, el control o la prevención de trastornos, enfermedades y afecciones sensibles a la activación de la proteína cinasa activada por AMP en un sujeto. La presente invención también se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones sensibles a la activación de la proteína cinasa activada por AMP. La presente invención también se refiere al tratamiento de estas enfermedades, trastornos y afecciones mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la enfermedad, el trastorno y la afección. También se describen procesos para preparar los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la Fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

T es N;

U es CR¹;

V es CR²;

W es CR⁴;

X está ausente o se selecciona entre:

(1) -O- y

(2) -O-CH₂-;

en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, NH₂, alquilo C₁₋₆, CO₂H, CO₂alquilo C₁₋₆, COalquilo C₁₋₆, fenilo y -CH₂fenilo; Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C₃₋₁₀,

- (2) cicloalquenilo C₃₋₁₀,
- (3) cicloheteroalquilo C₂₋₁₀ y
- (4) cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀,

5 en el que cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b;
Z se selecciona entre:

- (1) oxo,
- 10 (2) -CF₃,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CH₂)_t-halógeno,
- (5) -(CH₂)_nCO₂H,
- (6) -(CH₂)_nOH y
- 15 (7) -(CH₂)_nSO₂alquilo C₁₋₆,

en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂ y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c; cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) CN,
- (4) CF₃,
- 25 (5) -alquilo C₁₋₆,
- (6) -alquienilo C₂₋₆,
- (7) -alquinilo C₂₋₆,
- (8) -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₁₀,
- (9) -(CH₂)_pcicloalquilC₃₋₇-arilo,
- 30 (10) -(CH₂)_pcicloalquil C₃₋₇-heteroarilo,
- (11) -(CH₂)_pcicloalquenilo C₄₋₁₀,
- (12) -(CH₂)_pcicloalquenil C₄₋₇-arilo,
- (13) -(CH₂)_pcicloalquenil C₄₋₇-heteroarilo,
- (14) -(CH₂)_pcicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
- 35 (15) -(CH₂)_pcicloheteroalquenilo C₂₋₁₀,
- (16) -(CH₂)_parilo,
- (17) -(CH₂)_paril-alquilo C₁₋₈,
- (18) -(CH₂)_paril-alquenilo C₂₋₈,
- (19) -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-alquilo C₁₋₈,
- 40 (20) -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloalquilo C₃₋₇,
- (21) -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloalquenilo C₃₋₇,
- (22) -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
- (23) -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀,
- (24) -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-arilo,
- 45 (25) -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-heteroarilo,
- (26) -(CH₂)_paril-cicloalquilo C₃₋₇,
- (27) -(CH₂)_paril-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
- (28) -(CH₂)_paril-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀,
- (29) -(CH₂)_paril-arilo,
- 50 (30) -(CH₂)_paril-heteroarilo,
- (31) -(CH₂)_pheteroarilo,
- (32) -alquenil C₂₋₆-alquilo,
- (33) -alquenil C₂₋₆-arilo,
- (34) -alquenil C₂₋₆-heteroarilo,
- 55 (35) -alquenil C₂₋₆-cicloalquilo C₃₋₇,
- (36) -alquenil C₂₋₆-cicloalquenilo C₃₋₇,
- (37) alquenil -C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (38) -alquenil C₂₋₆-cicloheteroalquenilo C₂₋₇,
- (39) -alquinil C₂₋₆-(CH₂)₁₋₃-O-arilo,
- 60 (40) -alquinil C₂₋₆-alquilo,
- (41) -alquinil C₂₋₆-arilo,
- (42) -alquenil C₂₋₆-heteroarilo,
- (43) -alquinil C₂₋₆-cicloalquilo C₃₋₇,
- (44) -alquinil C₂₋₆-cicloalquenilo C₃₋₇,
- 65 (45) -alquinil C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (46) -alquinil C₂₋₆-cicloheteroalquenilo C₂₋₇, y

(47) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{fenilo}$,

en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3 , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{NHalquilo } \text{C}_{1-6}$ y $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a , con la condición de que al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{alqueno } \text{C}_{2-6}$ y $-\text{alquino } \text{C}_{2-6}$; R^4 se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (4) $-\text{alqueno } \text{C}_{2-6}$,
- (5) $-\text{alquino } \text{C}_{2-6}$,
- (6) $-\text{CN}$,
- (7) $-\text{CF}_3$,
- (8) $-\text{OH}$,
- (9) $-\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (10) $-\text{NH}_2$,
- (11) $-\text{NHalquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (12) $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$,
- (13) $-\text{Salquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (14) $-\text{SOalquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (15) $-\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (16) $-\text{NHSO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (17) $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (18) $-\text{SO}_2\text{NHalquilo } \text{C}_{1-6}$, y
- (19) $-\text{C}(\text{O})\text{NHalquilo } \text{C}_{1-6}$;

R^5 se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (3) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, y
- (4) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) $-(\text{CH}_2)_m\text{-halógeno}$,
- (2) oxo,
- (3) $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)_2$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$,
- (7) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (8) $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$,
- (9) $-(\text{CH}_2)_m\text{OCF}_3$,
- (10) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-Oalquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (11) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (12) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{=N-OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (13) $-(\text{CH}_2)_m\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (14) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-cicloalquilo } \text{C}_{3-7}$,
- (15) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-cicloheteroalquilo } \text{C}_{2-7}$,
- (16) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-arilo}$,
- (17) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-heteroarilo}$,
- (18) $-(\text{CH}_2)_m\text{Salquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (19) $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (20) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (21) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-7}$,
- (22) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{cicloheteroalquilo } \text{C}_{2-7}$,
- (23) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{arilo}$,
- (24) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{-heteroarilo}$,
- (25) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHalquilo } \text{C}_{1-6}$,
- (26) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHcicloalquilo } \text{C}_{3-7}$,
- (27) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NHcicloheteroalquilo } \text{C}_{2-7}$,

- (28) $-(CH_2)_mSO_2NH$ -arilo,
 (29) $-(CH_2)_mSO_2NH$ -heteroarilo,
 (30) $-(CH_2)_mNHSO_2$ -alquilo C_{1-6} ,
 (31) $-(CH_2)_mNHSO_2$ -cicloalquilo C_{3-7} ,
 5 (32) $-(CH_2)_mNHSO_2$ -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (33) $-(CH_2)_mNHSO_2$ -arilo,
 (34) $-(CH_2)_mNHSO_2NH$ -heteroarilo,
 (35) $-(CH_2)_mN(R^h)$ -alquilo C_{1-6} ,
 (36) $-(CH_2)_mN(R^h)$ -cicloalquilo C_{3-7} ,
 10 (37) $-(CH_2)_mN(R^j)$ -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (38) $-(CH_2)_mN(R^j)$ -cicloheteroalquenilo C_{2-7} ,
 (39) $-(CH_2)_mN(R^h)$ -arilo,
 (40) $-(CH_2)_mN(R^h)$ -heteroarilo,
 15 (41) $-(CH_2)_mC(O)R^f$,
 (42) $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
 (43) $-(CH_2)_mN(R^h)C(O)N(R^j)_2$,
 (44) $-(CH_2)_mCO_2H$,
 (45) $-(CH_2)_mCOOH$,
 20 (46) $-(CH_2)_mCO_2R^f$,
 (47) $-(CH_2)_mOCOR^f$,
 (48) $-(CH_2)_m$ cicloalquilo C_{3-7} ,
 (49) $-(CH_2)_m$ cicloalquenilo C_{3-7} ,
 (50) $-(CH_2)_m$ cicloheteroalquilo C_{2-6} ,
 (51) $-(CH_2)_m$ cicloheteroalquenilo C_{2-6} ,
 25 (52) $-(CH_2)_m$ arilo y
 (53) $-(CH_2)_m$ heteroarilo,

- en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo;
 30 cada R^b se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C_{1-6} ,
 (3) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 40 (4) -cicloalquenilo C_{3-6} ,
 (5) -cicloheteroalquilo C_{2-6} ,
 (6) -cicloheteroalquenilo C_{2-6} ,
 (7) arilo,
 (8) heteroarilo,
 45 (9) $-(CH_2)_t$ -halógeno,
 (10) $-(CH_2)_s-OH$,
 (11) $-NO_2$,
 (12) $-NH_2$,
 (13) $-NH$ (alquilo C_{1-6}),
 50 (14) $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$,
 (15) -Oalquilo C_{1-6} ,
 (16) $-(CH_2)_qCO_2H$,
 (17) $-(CH_2)_qCO_2$ alquilo C_{1-6} ,
 (18) $-CF_3$,
 55 (19) -CN,
 (20) $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , y
 (21) $-(CH_2)_sCON(R^e)_2$,

- en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en el que cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos; cada R^c se selecciona independientemente entre:

- (1) halógeno,
 (2) oxo,
 65 (3) $-(CH_2)_rOH$,
 (4) $-(CH_2)_rN(R^e)_2$,

- 5
10
15
- (5) $-(CH_2)_rCN$,
 - (6) $-alquilo\ C_{1-6}$,
 - (7) $-CF_3$,
 - (8) $-alquil\ C_{1-6}-OH$,
 - (9) $-OCH_2Oalquilo\ C_{1-6}$,
 - (10) $-(CH_2)_rOalquilo\ C_{1-6}$,
 - (11) $-OCH_2arilo$,
 - (12) $-(CH_2)_rSalquilo\ C_{1-6}$,
 - (13) $-(CH_2)_rC(O)R^f$,
 - (14) $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$,
 - (15) $-(CH_2)_rCO_2H$,
 - (16) $-(CH_2)_rCO_2R^f$,
 - (17) $-(CH_2)_rcicloalquilo\ C_{3-7}$,
 - (18) $-(CH_2)_rcicloheteroalquilo\ C_{2-6}$,
 - (19) $-(CH_2)_rarilo\ y$
 - (20) $-(CH_2)_rheteroarilo$,

20 en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-OH$, $-CN$, $-N(R^h)_2$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-Oalquilo\ C_{1-6}$, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo\ C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-7}$ y heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-OH$, $-CN$, $-N(R^h)_2$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-Oalquilo\ C_{1-6}$, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo\ C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-7}$ y heteroarilo; cada R^e , R^g y R^h se selecciona independientemente entre:

- 25
- (1) hidrógeno,
 - (2) $-alquilo\ C_{1-6}$, y
 - (3) $-O-alquilo\ C_{1-6}$,

30 en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: $-OH$, oxo, halógeno, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-Oalquilo\ C_{1-6}$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_{1-6})$ y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$; cada R^j se selecciona independientemente entre:

- 35
- (1) hidrógeno,
 - (2) $-alquilo\ C_{1-6}$,
 - (3) $-cicloalquilo\ C_{3-6}$,
 - (4) $-C(O)R^j$ y
 - (5) $-SO_2R^j$,

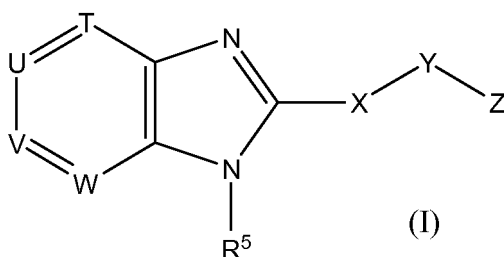
40 en el que el alquilo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: $-OH$, oxo, halógeno, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-Oalquilo\ C_{1-6}$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_{1-6})$ y $-N(alquilo\ C_{1-6})_2$; cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre:

- 45
50
- (1) $-alquilo\ C_{1-6}$,
 - (2) $-cicloalquilo\ C_{4-7}$,
 - (3) $-cicloalqueno\ C_{4-7}$,
 - (4) $-cicloheteroalquilo\ C_{3-7}$,
 - (5) $-cicloheteroalqueno\ C_{3-7}$,
 - (6) arilo y
 - (7) heteroarilo,

55 en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-Oalquilo\ C_{1-6}$, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo\ C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-7}$ y heteroarilo;

60 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
m es 0, 1, 2, 3 o 4;
p es 0, 1, 2 o 3;
q es 0, 1, 2, 3 o 4;
r es 0, 1 o 2;
s es 0, 1, 2, 3 o 4;
y t es 0, 1, 2, 3 u 4.

En una realización de la presente invención, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5 T es N;
 U es CR¹;
 V es CR²;
 W es CR⁴;
 X se selecciona entre: -O- y -O-CH₂-, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes
 10 seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, NH₂, alquilo C₁₋₆, CO₂H, CO₂alquilo C₁₋₆, COalquilo C₁₋₆, fenilo y -CH₂fenilo,
 Y se selecciona entre: cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloheteroalquilo C₂₋₁₀ y cicloheteroalqueno C₂₋₁₀,
 en el que cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo y cicloheteroalqueno, están sin sustituir o sustituidos con
 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;
 15 Z se selecciona entre: oxo, -CN, -CF₃, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁-halógeno, -(CH₂)_nCOOH, -(CH₂)_nOH y -
 (CH₂)_nSO₂alquilo C₁₋₆, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂ y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes
 seleccionados entre R^c;
 cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆,
 20 -alquino C₂₋₆, -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_pcicloalquil C₃₋₇-arilo, -(CH₂)_pcicloalquil C₃₋₇-heteroarilo, -
 (CH₂)_pcicloalqueno C₄₋₁₀, -(CH₂)_pcicloalqueno C₄₋₇-arilo, -(CH₂)_pcicloalqueno C₄₋₇-heteroarilo, -
 (CH₂)_pcicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -(CH₂)_pcicloheteroalqueno C₂₋₁₀, -(CH₂)_parilo, -(CH₂)_paril-cicloalquilo C₃₋₇, -
 (CH₂)_paril-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_paril-arilo, -(CH₂)_paril-heteroarilo, -(CH₂)_pheteroarilo, -alqueno C₂₋₆-alquilo,
 -alqueno C₂₋₆-arilo, -alqueno C₂₋₆-heteroarilo, -alqueno C₂₋₆-cicloalquilo C₃₋₇, -alqueno C₂₋₆-cicloalqueno C₃₋₇, -
 25 -alqueno C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -alqueno C₂₋₆-cicloheteroalqueno C₂₋₇, -alquino C₂₋₆-(CH₂)₁₋₃-O-arilo, -alquino
 C₂₋₆-alquilo, -alquino C₂₋₆-arilo, -alquino C₂₋₆-heteroarilo, -alquino C₂₋₆-cicloalquilo C₃₋₇, -alquino C₂₋₆-cicloalqueno
 C₃₋₇, -alquino C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -alquino C₂₋₆-cicloheteroalqueno C₂₋₇ y -C(O)NH-(CH₂)₀₋₃fenilo, en el
 que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -
 30 NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -Nalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquilo, alqueno y alquino
 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo
 C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -Nalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueno,
 cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4
 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno
 35 de R¹ y R² se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -alquilo C₁₋₆, -alqueno
 C₂₋₆ y -alquino C₂₋₆;
 R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -
 CN, -CF₃, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -Nalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Salquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo
 C₁₋₆, -NHSO₂alquilo C₁₋₆, -NHC(O)alquilo C₁₋₆, -SO₂Nalquilo C₁₋₆ y -C(O)Nalquilo C₁₋₆;
 R⁵ se selecciona entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CH₂CO₂H y -CH₂CO₂alquilo C₁₋₆;
 cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, oxo, -(CH₂)_mOH, -
 40 (CH₂)_mN(R¹)₂, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -(CH₂)_mOCF₃, -OCH₂Oalquilo C₁₋₆, -
 (CH₂)_mC(O)N(R¹)₂, -(CH₂)_mC(=N-OH)N(R¹)₂, -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mO-
 (CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-arilo, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-heteroarilo, -(CH₂)_mSalquilo C₁₋₆, -
 (CH₂)_mS(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, -
 45 (CH₂)_mSO₂-arilo, -(CH₂)_mSO₂-heteroarilo, -(CH₂)_mSO₂Nalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -
 (CH₂)_mSO₂NHcicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂NH-arilo, -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo, -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆,
 -(CH₂)_mNHSO₂-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-arilo, -(CH₂)_mNHSO₂NH-
 heteroarilo, -(CH₂)_mC(O)R^f, -(CH₂)_mC(O)N(R¹)₂, -(CH₂)_mN(R¹)C(O)N(R¹)₂, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCOOH, -
 (CH₂)_mCO₂R^f, -(CH₂)_mOCOR^f, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloalqueno C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloheteroalquilo C₂₋₆, -
 50 (CH₂)_mcicloheteroalqueno C₂₋₆, -(CH₂)_marilo y -(CH₂)_mheteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o
 sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo
 C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇,
 fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo,
 cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados
 55 entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -
 CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y
 CH₂heteroarilo;
 cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalqueno C₃₋₆, -

cicloheteroalquilo C₂₋₆, -cicloheteroalqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_r-halógeno, -(CH₂)_s-OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qCO₂H, -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CN, -SO₂alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_sCON(R^e)₂, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en el que cada

alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos; cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rN(R^e)₂, -(CH₂)_rCN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -alquilo C₁₋₆-OH, -OCH₂Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₆, -OCH₂arilo, -(CH₂)_rSalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_rC(O)R^f, -(CH₂)_rC(O)N(R^e)₂, -(CH₂)_rCO₂H, -(CH₂)_rCO₂Rⁱ, -(CH₂)_rcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_rcicloheteroalquilo C₂₋₆, -(CH₂)_rarilo y -(CH₂)_rheteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes

seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo;

cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂; cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)R^j y -SO₂Rⁱ, en el que el alquilo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -

OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂; cada R^j y R^k se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloheteroalquilo C₃₋₇, cicloheteroalqueno C₃₋₇, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2 o 3; q es 0, 1, 2, 3 o 4; r es 0, 1 o 2; s es 0, 1, 2, 3 o 4; y t es 0, 1, 2, 3 u 4.

En otra realización de la presente invención, X se selecciona entre: -O- y -O-CH₂-. En otra clase de esta realización, X es -O-. En otra clase de esta realización, X es -O-CH₂-.

En otra realización de la presente invención, X es -O-.

En otra realización de la presente invención, Y se selecciona entre: cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, cicloheteroalqueno C₂₋₁₀, en el que cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo y cicloheteroalqueno, están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una clase de esta realización, Y se selecciona entre: cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, en el que el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano, en el que el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: cicloalquilo C₃₋₇, en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una subclase de esta clase, Y se selecciona entre: ciclohexilo, en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: cicloalquilo C₃₋₁₀, en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una subclase de esta clase, Y es ciclohexilo, en el que cada ciclohexilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización de la presente invención, Y se selecciona entre: cicloalquilo C₃₋₇ y cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, en el que cada cicloalquilo, cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una clase de esta realización, Y se selecciona entre: ciclobutilo, ciclohexilo, 1, 4:3, 6-dianhidro-D-manitol y tetrahidropirano, en el que cada ciclobutilo, ciclohexilo y tetrahidropirano está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: ciclobutilo, ciclohexilo, 1, 4:3, 6-dianhidro-D-manitol, 2, 3, 3a, 5, 6, 6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano y tetrahidropirano, en el que cada ciclobutilo, ciclohexilo y tetrahidropirano está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: ciclobutilo, ciclohexilo, 2, 3, 3a, 5, 6, 6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano y tetrahidropirano, en el que cada ciclobutilo, ciclohexilo y tetrahidropirano está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra realización de la presente invención, Y se selecciona entre: cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, en el que cada cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una clase de esta realización, Y es hexahidrofuro[3,2-b]furano. En otra clase de esta realización, Y es 2, 3, 3a, 5, 6, 6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano.

En otra realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-(\text{CH}_2)_l\text{-halógeno}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$, y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c .

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, -CF₃, -CH₃, -CH₂F, -CO₂H, -OH, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH y -SO₂CH₃, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂ y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, -CF₃, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-halógeno, -(CH₂)_nOH y -(CH₂)_nSO₂alquilo C₁₋₆, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂ y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, -CF₃, -CH₃, -CH₂F, -CO₂H, -OH, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH y -SO₂CH₃, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂ y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, -CF₃, -CH₃, -CH₂F, -CO₂H, -OH, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH y -SO₂CH₃.

En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: oxo, $-(CH_2)_nCO_2H$ y $-(CH_2)_nOH$. En una subclase de esta clase, Z se selecciona entre: oxo, $-CO_2H$ y $-OH$.

En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$. En una subclase de esta clase, Z se selecciona entre: $-\text{CO}_2\text{H}$.

En otra realización de esta invención, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$ y $-(CH_2)_nOH$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-OH$ y $-NH_2$. En una clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$ y $-(CH_2)_nOH$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-6} alquilo y $-OH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$ y $-(CH_2)_nOH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-CO_2H$, $-OH$, $-CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-CO_2H$, $-CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, Z es $-\text{CO}_2\text{H}$.

En otra realización de la presente invención, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nOH$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-OH$ y $-NH_2$. En una clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nOH$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-6} alquilo y $-OH$. En otra clase de esta realización Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nOH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-OH$, $-CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_l$ -halógeno y $-(CH_2)_nOH$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , -OH y $-NH_2$. En una clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_l$ -halógeno y $-(CH_2)_nOH$. En una clase de esta realización, Z se selecciona entre: -halógeno y -OH. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: flúor y -OH. En otra clase de esta realización, Z es halógeno. En otra clase de esta realización, Z es flúor. En otra clase de esta realización, Z es -OH.

En otra realización de esta invención, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_l$ -halógeno y $-(CH_2)_nOH$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-OH$ y $-NH_2$, y en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c . En una clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_l$ -halógeno y $-(CH_2)_nOH$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre C_{1-6} alquilo y $-OH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$, halógeno y $-(CH_2)_nOH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-CO_2H$, F , $-OH$, $-C(CH_3)_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-CO_2H$, F , $-OH$, $-CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_p$ cicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_p$ cicloalquil C_{3-7} -arilo, $-(CH_2)_p$ cicloalquil C_{3-7} -heteroarilo, $-(CH_2)_p$ cicloalquenilo C_{4-10} , $-(CH_2)_p$ cicloalquenil C_{4-7} -arilo, $-(CH_2)_p$ cicloalquenil C_{4-7} -heteroarilo, $-(CH_2)_p$ cicloheteroalquilo C_{2-10} , $-(CH_2)_p$ cicloheteroalquenilo C_{2-10} , $-(CH_2)_p$ arilo, $-(CH_2)_p$ aril-cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_p$ aril-cicloheteroalquilo C_{2-7} , $-(CH_2)_p$ aril-arilo, $-(CH_2)_p$ aril-heteroarilo, $-(CH_2)_p$ heteroarilo, -alquenal C_{2-6} -alquilo, -alquenal C_{2-6} -arilo, -alquenal C_{2-6} -heteroarilo, -alquenal C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-7} , -alquenal C_{2-6} -cicloalquenilo C_{3-7} , -alquenal

C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -alqueniil C₂₋₆-cicloheteroalqueniil C₂₋₇, -alquiniil C₂₋₆-(CH₂)₁₋₃-O-arilo, -alquiniil C₂₋₆-alquilo, -alquiniil C₂₋₆-arilo, -alquiniil C₂₋₆-heteroarilo, -alquiniil C₂₋₆-cicloalquilo C₃₋₇, -alquiniil C₂₋₆-cicloalqueniil C₃₋₇, -alquiniil C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -alquiniil C₂₋₆-cicloheteroalqueniil C₂₋₇ y -C(O)NH-(CH₂)₀₋₃-fenilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquilo, alqueniil y alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueniil, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -alquilo C₁₋₆, -alqueniil C₂₋₆ y -alquiniil C₂₋₆. En una clase de esta realización de la presente invención, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: halógeno, -(CH₂)_pcicloalqueniil C₄₋₁₀, -(CH₂)_parilo, -(CH₂)_paril-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_paril-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_paril-arilo, -(CH₂)_paril-heteroarilo, -(CH₂)_pheteroarilo, -alquiniil C₂₋₆-arilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se seleccionen entre el grupo que consiste en halógeno.

En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalqueniil C₄₋₁₀, -arilo, -aril-cicloalquilo C₃₋₇, -aril-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -heteroarilo, -alquiniil C₂₋₆-arilo, en el que cada alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se seleccionen entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalqueniil C₄₋₁₀, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo, -alquiniil C₂₋₆-fenilo, en el que cada alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se seleccionen entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: Cl, F, ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, azabenzimidazol, -alquiniil C₂-fenilo, en el que cada alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y F. En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: Cl, ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquiniil C₂-fenilo, en el que cada alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² es Cl.

En otra clase de esta realización de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_pcicloalqueniil C₄₋₁₀, -(CH₂)_parilo, -(CH₂)_paril-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_paril-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_paril-arilo, -(CH₂)_paril-heteroarilo, -(CH₂)_pheteroarilo, -alquiniil C₂₋₆-arilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente entre: -cicloalqueniil C₄₋₁₀, -arilo, -aril-cicloalquilo C₃₋₇, -aril-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -heteroarilo, -alquiniil C₂₋₆-arilo, en el que cada alquiniil está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueniil, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente entre: -cicloalqueniil C₄₋₁₀, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo, -alquiniil

- C₂₋₆-fenilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² se selecciona entre el grupo que consiste en
- 5 halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente entre: ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquinil C₂-fenilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3
- 10 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y F. En otra clase de esta realización de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente entre: ciclohexenilo, -fenilo, fenilciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquinil C₂-fenilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1,
- 15 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² es Cl.
- 20 En otra realización de la presente invención, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalquenilo C₄₋₁₀, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -fenil-arilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo y -alquinil C₂₋₆-fenilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con
- 25 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se seleccionen entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de la realización, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: halógeno, -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇ y -fenil-arilo, en el que cada cicloheteroalquilo, arilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se seleccionen entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra clase de la realización, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: halógeno, -fenil-pirrolidina y -fenil-fenilo, en el que cada pirrolidina y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se seleccionen entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra clase de la realización, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇ y -fenil-arilo, en el que cada cicloheteroalquilo, arilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra clase de la realización, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇ y -fenil-fenilo, en el que cada cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra clase de la realización, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-pirrolidina y -fenil-fenilo, en el que cada pirrolidina y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 45 En otra clase de esta realización de la presente invención, R² se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_pcicloalquenilo C₄₋₁₀, -(CH₂)_parilo, -(CH₂)_paril-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_paril-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_paril-arilo, -(CH₂)_paril-heteroarilo, -(CH₂)_pheteroarilo, -alquinil C₂₋₆-arilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R² se selecciona independientemente entre: -cicloalquenilo C₄₋₁₀, -arilo, -aril-cicloalquilo C₃₋₇, -aril-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C₂₋₆-arilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R² se selecciona independientemente entre: -cicloalquenilo C₄₋₁₀, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -fenil-fenilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C₂₋₆-fenilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R² se selecciona independientemente entre:
- 60 65

- ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahydroisoquinolina, -alquinil C₂-fenilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y F. En otra clase de esta realización de la presente invención, R² se selecciona independientemente entre: ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahydroisoquinolina, -alquinil C₂-fenilo, en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, y en el que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R¹ es Cl.
- En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_paril-alquilo C₁₋₈, -(CH₂)_paril-alquenilo C₂₋₈, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-alquilo C₁₋₈, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloalquenilo C₃₋₇, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-arilo, -(CH₂)_paril-alquenil C₂₋₈-heteroarilo, -(CH₂)_paril-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -(CH₂)_paril-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀, -(CH₂)_paril-arilo y -(CH₂)_paril-heteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, p-arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.
- En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-alquilo C₁₋₈, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_paril-alquinil C₂₋₈-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -(CH₂)_paril-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀, -(CH₂)_paril-arilo y -(CH₂)_paril-heteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en el que cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.
- En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-alquinil C₂₋₈-alquilo C₁₋₈, -fenil-alquinil C₂₋₈-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-alquinil C₂₋₈-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -fenil-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀, bifenilo y -fenil-heteroarilo, en el que cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.
- En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-alquinil C₂-alquilo C₁₋₅, -fenil-alquinil C₂₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-alquinil C₂₋₃-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -fenil-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀, bifenilo y -fenil-heteroarilo, en el que cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, bifenilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre: fenil-alquinil C₂-alquilo C₁₋₅, fenil-alquinil C₂₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, fenil-alquinil C₂₋₃-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, fenil-dihidropirrol[3,4-c]pirazol, bifenilo, fenil-piridina, en el que cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, bifenil dihidropirrol[3,4-c]pirazol y piridina está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre: fenil-alquinil C₂-CH(OH)CH₃, fenil-alquinil C₂-CH₂CH₂OH, fenil-alquinil C₂-C(CH₃)₂OH, fenil-alquinil C₂-CH₂OH, fenil-alquinil C₂-CH₂CH₂CH₂OH, fenil-alquinil C₂-(CH₂)₄CH₃, fenil-alquinil C₂-CH₂CH₂-NH-pirimidina y fenil-alquinil C₂-CH₂OCH₂CH₂OCH₃, fenil-alquinil C₂-ciclopentilo, fenil-alquinil C₂-ciclopentil-OH, fenil-alquinil C₃-ciclopentilo, fenil-alquinil C₃-ciclohexilo, fenil-alquinil C₃-morfolina, fenil-alquinil C₂-piperidina, fenil-alquinil C₃-pirrolidin-OH, fenil-alquinil C₃-piperazin-CH₃, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-CH₂C(CH₃)₂OH, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-CH₂C(CH₃)₂F, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-CH₂ciclopropilo, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-CH₂CF₃ y fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-SO₂NH-ciclopropilo, bifenilo, bifenil-pirazol, bifenil-pirazol-CH₃, bifenil-pirazol-ciclopropilo, bifenil-pirazol-CH₂C(CH₃)₂OH, bifenil-imidazol, bifenil-imidazol-CH₃, bifenil-oxazol, bifenil-oxadiazol, bifenil-oxadiazol-CH₃, bifenil-oxadiazol-ciclopropilo, bifenil-oxadiazol-CF₃, bifenil-oxadiazol-OH, bifenil-tiazol, bifenil-triazol, bifenil-tetrazol, bifenil-dihidroimidazol, bifenil-tetrahidropirimidina, fenil-piridina, fenil-piridin-triazol, fenil-piridin-tetrazol, fenil-piridin-pirazol y fenil-piridin-pirazol-CH₂C(CH₃)₂OH.
- En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀, bifenilo, -fenil-heteroarilo, en el que cada cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En una clase de esta realización, cada R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-dihidropirrol[3,4-c]pirazol, bifenilo, -fenil-piridina, en el que cada fenilo, dihidropirrol[3,4-c]pirazol, bifenil y piridina, está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En una subclase de esta clase, cada R¹ se selecciona independientemente entre: fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-

CH₂C(CH₃)₂OH, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-CH₂C(CH₃)₂F, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-CH₂ciclopropilo, fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-CH₂CF₃ y fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-SO₂NH-ciclopropilo, bifenilo, bifenil-pirazol, bifenil-pirazol-CH₃, bifenil-pirazol-ciclopropilo, bifenil-pirazol-CH₂C(CH₃)₂OH, bifenil-imidazol, bifenil-imidazol-CH₃, bifenil-oxazol, bifenil-oxadiazol, bifenil-oxadiazol-CH₃, bifenil-oxadiazol-ciclopropilo, bifenil-oxadiazol-CF₃, bifenil-oxadiazol-OH, bifenil-tiazol, bifenil-triazol, bifenil-tetrazol, bifenil-dihidroimidazol, bifenil-tetrahidropirimidina, fenil-piridina, fenil-piridin-triazol, fenil-piridin-tetrazol, fenil-piridin-pirazol y fenil-piridin-pirazol-CH₂C(CH₃)₂OH.

En otra realización de la presente invención, cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalqueno C₄₋₁₀, -fenilo, fenil-alquín C₂₋₈-alquilo C₁₋₈, fenil-alquín C₂₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, fenil-alquín C₂₋₃-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -fenil-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, fenil-cicloheteroalqueno C₂₋₁₀, -fenil-arilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo y -alquín C₂₋₆-fenilo, y en el que cada alquilo, alquín, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se selecciona entre halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente entre: -cicloalqueno C₄₋₁₀, -fenilo, fenil-alquín C₂-alquilo C₁₋₅, fenil-alquín C₂₋₃-cicloalquilo C₃₋₇, fenil-alquín C₂₋₃-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, -fenil-cicloalquilo C₃₋₇, -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, fenil-cicloheteroalqueno C₂₋₁₀, -fenil-fenilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo y -alquín C₂₋₆-fenilo, en el que cada alquilo, alquín, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -fenil-cicloheteroalqueno C₂₋₁₀, -fenil-fenilo y -fenil-heteroarilo, en el que cada cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, heteroarilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.

En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquín C₂₋₆, -CN, -CF₃, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -Nhalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Salquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -NHSO₂alquilo C₁₋₆, -NHC(O)alquilo C₁₋₆, -SO₂Nhalquilo C₁₋₆ y -C(O)Nhalquilo C₁₋₆. En otra clase de esta realización, cada R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -CN, -CF₃, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -Nhalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra clase de esta realización, cada R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -CN, -CF₃, -OH y -Oalquilo C₁₋₆. En otra clase de esta realización, cada R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y -alquilo C₁₋₆. En otra clase de esta realización, cada R⁴ es hidrógeno. En otra clase de esta realización, cada R⁴ es -alquilo C₁₋₆.

En otra realización de la presente invención, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CH₂CO₂H y -CH₂CO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C₁₋. En otra clase de esta realización, R⁵ es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_m-halógeno, oxo, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mN(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -(CH₂)_mOCF₃, -O-(CH₂)_m-Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mC(O)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mC(=N-OH)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mOCH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-arilo, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-heteroarilo, -(CH₂)_mSalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mS(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂-arilo, -(CH₂)_mSO₂-heteroarilo, -(CH₂)_mSO₂Nhalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂Nhcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂Nhcicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂NH-arilo, -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo, -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mNHSO₂-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-arilo, -(CH₂)_mNHSO₂NH-heteroarilo, -(CH₂)_mN(Rⁱ)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloheteroalqueno C₂₋₇, -(CH₂)_mN(Rⁱ)-arilo, -(CH₂)_mN(Rⁱ)-heteroarilo, -(CH₂)_mC(O)Rⁱ, -(CH₂)_mC(O)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mN(Rⁱ)C(O)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCO₂Rⁱ, -(CH₂)_mOCORⁱ, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloalqueno C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloheteroalquilo C₂₋₆, -(CH₂)_mcicloheteroalqueno C₂₋₆, -(CH₂)_marilo y -(CH₂)_mheteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, oxo, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mN(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -(CH₂)_mOCF₃, -OCH₂Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mC(O)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mC(=N-OH)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-arilo, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-heteroarilo, -(CH₂)_mSalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mS(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂-arilo, -(CH₂)_mSO₂-heteroarilo, -(CH₂)_mSO₂Nhalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂Nhcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂Nhcicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂NH-arilo, -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo, -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆, -

(CH₂)_mNHSO₂-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-arilo, -(CH₂)_mNHSO₂NH-heteroarilo, -(CH₂)_mC(O)R^f, -(CH₂)_mC(O)N(R^h)₂, -(CH₂)_mN(R^h)C(O)N(R^h)₂, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCO₂R^f, -(CH₂)_mOCOR^f, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloalqueno C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloheteroalquilo C₂₋₆, -(CH₂)_mcicloheteroalqueno C₂₋₆, -(CH₂)_marilo y -(CH₂)_mheteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo.

En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mN(R^h)₂, -(CH₂)_mCN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -(CH₂)_mOCF₃, -(CH₂)_mC(O)N(R^h)₂, -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mO-CH₂-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂NHalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mC(O)R^f, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂R^f, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -(CH₂)_mOH, -N(R^h)₂, -CN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -OCF₃, -(CH₂)_mC(O)N(R^h)₂, -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mOCH₂-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, -SO₂NHalquilo C₁₋₆, -SO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -NHSO₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -cicloalquilo C₃₋₇, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -(CH₂)_mOH, -N(R^h)₂, -CN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -OCF₃, -(CH₂)_mC(O)N(R^h)₂, -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mOCH₂-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, -SO₂NHalquilo C₁₋₆, -SO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -NHSO₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -cicloalquilo C₃₋₇, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆ y halógeno, y en el que alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, halógeno, -SO₂alquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₇.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, Br, -C(CH₃)₂OH, -OH, -CH₂OH, -CH(OH)CHF₂, CH(OH)CF₃, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-OH, -N(CH₃)₂, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃-CF₃, -CH₂CF₃-OCF₃-C(O)NH-ciclopropil-OCH₂CH₃, -OCH₃, -O(CH₂)₃-SO₂CH₃, OCH₂CH₂F, -CH₂OCH₃-O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-azetidina, -O-CH₂-dioxolano, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂CH₃-SO₂-pirrolidina, -SO₂-azetidin-SO₂NHCH₃, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂NH-ciclopropilo, -NHSO₂-CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, C(O)-pirrolidina, -C(O)-morfolina, -CO₂H, -CO₂-CH(CH₃)₂, -CO₂-C(CH₃)₃ y ciclopropilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆ y halógeno, y en el que alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, halógeno, -SO₂alquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₇.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, Br, -C(CH₃)₂OH, -OH, -CH₂OH, -CH(OH)CHF₂, CH(OH)CF₃, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-OH, -N(CH₃)₂, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃-CF₃, -CH₂CF₃-OCF₃-C(O)NH-ciclopropil-OCH₂CH₃, -OCH₃, -O(CH₂)₃-SO₂CH₃, OCH₂CH₂F, -CH₂OCH₃-O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-azetidina, -O-CH₂-dioxolano, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂CH₃-SO₂-pirrolidina, -SO₂-azetidin-SO₂NHCH₃, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂NH-ciclopropilo, -NHSO₂-CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, C(O)-pirrolidina, -C(O)-morfolina, -CO₂H, -CO₂-CH(CH₃)₂, -CO₂-C(CH₃)₃ y ciclopropilo.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, oxo, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mN(R^h)₂, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -(CH₂)_mOCF₃, -OCH₂Oalquilo C₁₋₆, -OCH₂-arilo, -(CH₂)_mC(=N-OH)N(R^h)₂, -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mO-arilo, -(CH₂)_mSalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mS(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂-arilo, -(CH₂)_mSO₂-heteroarilo, -(CH₂)_mSO₂NHalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂NHcicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂NH-arilo, -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo, -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mNHSO₂-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mNHSO₂-arilo, -(CH₂)_mNHSO₂NH-

heteroarilo, $-(CH_2)_mC(O)R^f$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^h)_2$, $-(CH_2)_mN(R^h)C(O)N(R^h)_2$, $-(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_mCOOH$, $-(CH_2)_mCO_2R^f$, $-(CH_2)_mOCOR^f$, $-(CH_2)_m$ cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_m$ cicloalqueno C_{3-7} , $-(CH_2)_m$ cicloheteroalquilo C_{2-6} , $-(CH_2)_m$ cicloheteroalqueno C_{2-6} , $-(CH_2)_m$ arilo y $-(CH_2)_m$ heteroarilo, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo.

En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mN(R^h)_2$, $-(CH_2)_mCN$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-(CH_2)_mCF_3$, $-(CH_2)_mOalquilo$ C_{1-6} , $-(CH_2)_mSO_2alquilo$ C_{1-6} , $-(CH_2)_mSO_2cicloheteroalquilo$ C_{2-7} , $-(CH_2)_mSO_2NHalquilo$ C_{1-6} , $-(CH_2)_mSO_2NHcicloalquilo$ C_{3-7} , $-(CH_2)_mNHSO_2alquilo$ C_{1-6} , $-(CH_2)_mC(O)R^f$ y $-(CH_2)_mCO_2H$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-6} .

En una subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mN(R^h)_2$, $-CN$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-CF_3$, $-Oalquilo$ C_{1-6} , $-SO_2alquilo$ C_{1-6} , $-SO_2cicloheteroalquilo$ C_{2-7} , $-SO_2NHalquilo$ C_{1-6} , $-SO_2NHcicloalquilo$ C_{3-7} , $-NHSO_2alquilo$ C_{1-6} , $-C(O)R^f$ y $-CO_2H$, en el que cada alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-6} . En otra subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, $-CH_2OH$, $-OH$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(OH)CHF_2$, $-CH(OCH_3)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2$ -azetidina, $-SO_2$ -pirrolidina, $-SO_2NH$ -terc-butilo, $-SO_2NH$ -ciclopropilo, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$ y $-CO_2H$, en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2alquilo$ C_{1-6} . En una subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, $-CH_2OH$, $-OH$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(OH)CHF_2$, $-CH(OCH_3)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2$ -azetidina, $-SO_2$ -pirrolidina, $-SO_2NH$ -terc-butilo, $-SO_2NH$ -ciclopropilo, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$ y $-CO_2H$. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-SO_2alquilo$ C_{1-6} y $-NHSO_2alquilo$ C_{1-6} , en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2alquilo$ C_{1-6} . En una subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$ y $-NHSO_2CH_3$, en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-Oalquilo$ C_{1-6} , halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2alquilo$ C_{1-6} . En otra subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$ y $-NHSO_2CH_3$. En otra subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-SO_2CH_3$ y $-NHSO_2CH_3$.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mNHSO_2alquilo$ C_{1-6} y $-(CH_2)_mSO_2alquilo$ C_{1-6} . En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-CN$, $-NHSO_2alquilo$ C_{1-6} y $-SO_2alquilo$ C_{1-6} . En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-CN$, $-NHSO_2CH_3$ y $-SO_2alquilo$ C_{1-6} .

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mNHSO_2alquilo$ C_{1-6} y $-(CH_2)_mSO_2alquilo$ C_{1-6} . En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-CN$, $-NHSO_2alquilo$ C_{1-6} y $-SO_2alquilo$ C_{1-6} . En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-CN$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$ y $-SO_2CH(CH_3)_2$. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-CN$, $-NHSO_2CH_3$ y $-SO_2CH_3$.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_mCN$ y $-(CH_2)_mSO_2alquilo$ C_{1-6} . En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-CN$ y $-SO_2alquilo$ C_{1-6} . En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-CN$ y $-SO_2CH_3$.

cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo. En una clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -cicloalquilo C₃₋₇. En otra clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -CH₃, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, ciclohexilo y ciclopentilo. En otra clase de esta realización, cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -CH₂C(CH₃)₂OH.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_m-halógeno, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_m-N(R_j)₂, -(CH₂)_m-CN, -(CH₂)_malquilo C₁₋₆, --(CH₂)_mOCF₃, -(CH₂)_mC(O)N(R_j)₂, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, --(CH₂)_m SO₂alquilo C₁₋₆, --(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇, --(CH₂)_m SO₂NHalquilo C₁₋₆, --(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆, --(CH₂)_mC(O)R^f, --(CH₂)_mCO₂H, --(CH₂)_mCO₂R^f, -(CH₂)_mCF₃, -O-(CH₂)_m-Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mN(R_j)-heteroarilo, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloheteroalquilo C₂₋₆ y -(CH₂)_mheteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, Br, -C(CH₃)₂OH, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CHF₂, CH(OH)CF₃, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-OH, -N(CH₃)₂, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(CH₃)₃-CF₃, -CH₂CF₃-OCF₃-C(O)NH-ciclopropil-OCH₂CH₃, -OCH₃, -O(CH₂)₃-SO₂CH₃, OCH₂CH₂F, -CH₂OCH₃-O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-azetidina, -O-CH₂-dioxolano, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂-pirrolidina, -SO₂-azetidin-SO₂NHCH₃, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂NH-ciclopropilo, -NHSO₂-CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, C(O)-pirrolidina, -C(O)-morfolina, -CO₂H, -CO₂-CH(CH₃)₂, -CO₂-C(CH₃)₃, ciclopropilo, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, en el que cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_m-halógeno, N(R_j)₂, -CN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mCF₃, -O-(CH₂)_m-Oalquilo C₁₋₆, -C(O)R^f, -CO₂H, -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -NHSO₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mN(R_j)-heteroarilo, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloheteroalqueno C₂₋₆ y -(CH₂)_mheteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno y heteroarilo están sustituidos o sin sustituir con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -N(CH₃)₂, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(OH)(CH₃)₂, -CH(OH)CHF₂, -CH(OCH₃)CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂-azetidina, -SO₂-pirrolidina, -SO₂NH-terc-butilo, -SO₂NH-ciclopropilo, -NHSO₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -CO₂H, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -cicloalquilo C₃₋₇.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_mheteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -cicloalquilo C₃₋₇.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CN, -NHSO₂CH₃ y -SO₂CH₃, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -

alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -cicloalquilo C₃₋₇.

En otra realización de la presente invención, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalqueno C₃₋₆, -cicloheteroalquilo C₂₋₆, -cicloheteroalqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, -

5 (CH₂)_t-halógeno, -(CH₂)_s-OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qCO₂H, -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CN, -SO₂alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_sCON(R^e)₂, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en el que cada alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos.

10 En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_t-halógeno, -(CH₂)_s-OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qCO₂H, -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CN, -SO₂alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_sCON(R^e)₂, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En una clase de esta

15 realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_t-halógeno, -(CH₂)_s-OH, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qCO₂H, -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CN, -SO₂alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_sCON(R^e)₂, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_t-halógeno, -(CH₂)_s-OH, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en el que cada alquilo está sin sustituir

20 o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_t-halógeno, -(CH₂)_s-OH, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH₃, -CH₂F, -CH₂OH, -C(CH₃)₂-OH, -CO₂H y -CO₂C(CH₃)₃, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2

25 halógenos, y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

En otra realización de la presente invención, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_s-OH. En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH₃, -OH y -CH₂OH. En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH₃ y -CH₂OH.

En otra realización de la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -

35 (CH₂)_tOH, -(CH₂)_tN(R^e)₂, -(CH₂)_tCN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -alquil C₁₋₆-OH, -OCH₂Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_tOalquilo C₁₋₆, -OCH₂arilo, -(CH₂)_tSalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_tC(O)R^f, -(CH₂)_tC(O)N(R^e)₂, -(CH₂)_tCO₂H, -(CH₂)_tCO₂R^f, -(CH₂)_tcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_tcicloheteroalquilo C₂₋₆, -(CH₂)_tarilo y -(CH₂)_theteroarilo, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -(CH₂)_tOH, -(CH₂)_tN(R^e)₂, -(CH₂)_tCN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -alquil C₁₋₆-OH, -OCH₂Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_tOalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_tSalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_tC(O)R^f, -(CH₂)_tC(O)N(R^e)₂, -(CH₂)_tCO₂H y -(CH₂)_tCO₂R^f, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo, y en el

40 que alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -OH, -N(R^e)₂, -CN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -alquil C₁₋₆-OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -C(O)R^f, -C(O)N(R^e)₂, -CO₂H y -CO₂R^f, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆. En otra clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -OH, -N(R^e)₂, -CN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -alquil C₁₋₆-OH y -Oalquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆.

55 En otra realización de la presente invención, cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂. En una clase de esta realización de la presente invención, cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH₃ y -OCH₃, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes

60 seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂.

En otra realización de la presente invención, cada R^e se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂. En una clase de esta

65 realización de la presente invención, cada R^e se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH₃ y -OCH₃, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno,

CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆. En otra clase de esta realización, cada R^f y Rⁱ se selecciona independientemente entre: -CH(CH₃)₂, -C(CH₃, morfolina, pirrolidina y piperazina, en el que cada alquilo, morfolina, pirrolidina y piperazina está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆.

En otra realización de la presente invención, cada R^f se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{4-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloheteroalquilo C_{3-7} , cicloheteroalqueno C_{3-7} , arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^f se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} y cicloheteroalquilo C_{3-7} , en el que el alquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada R^f se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} y cicloheteroalquilo C_{3-7} , en el que cada alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C_{1-6} . En otra clase de esta realización, cada R^f se selecciona independientemente entre: -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂, morfolina, pirrolidina y piperazina, en el que cada alquilo, morfolina, pirrolidina y piperazina está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C_{1-6} .

En otra realización de la presente invención, cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloheteroalquilo C₃₋₇, cicloheteroalqueno C₃₋₇, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo. En una clase de esta realización, cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆ y cicloheteroalquilo C₃₋₇, en el que el alquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆ y cicloheteroalquilo C₃₋₇, en el que cada alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆. En otra clase de esta realización, cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂, morfolina, pirrolidina y piperazina, en el que cada alquilo, morfolina, pirrolidina y piperazina está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆.

En otra clase de esta realización, cada R^f y Rⁱ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada R^f y Rⁱ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₄₋₇, cicloalqueno C₄₋₇, cicloheteroalquilo C₃₋₇, cicloheteroalqueno C₃₋₇, arilo y heteroarilo, en el que cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo.

En otra realización de la presente invención, n es 0, 1, 2, 3 u 4. En una clase de esta realización, n es 1, 2 u 3. En otra clase de esta realización, n es 0, 1 u 2. En otra clase de esta realización, n es 0. En otra clase de esta realización, n es 1. En otra clase de esta realización, n es 2.

En otra realización de la presente invención, m es 0, 1, 2, 3 o 4. En una clase de esta realización, m es 0, 1, 2 u 3. En otra clase de esta realización, m es 1, 2 u 3. En otra clase de esta realización, m es 0, 1 u 2. En otra clase de esta realización, m es 0 o 1. En otra clase de esta realización, m es 0. En otra clase de esta realización, m es 1.

En otra realización de la presente invención, p es 0, 1, 2 u 3. En una clase de esta realización, p es 1, 2 u 3. En otra clase de esta realización, p es 0, 1 u 2. En otra clase de esta realización, p es 0 o 2. En otra clase de esta realización, p es 0. En otra clase de esta realización, p es 1. En otra clase de esta realización, p es 2.

En otra realización de la presente invención, q es 0, 1, 2, 3 u 4. En una clase de esta realización, q es 1, 2 u 3. En otra clase de esta realización, q es 0, 1 u 2. En otra clase de esta realización, q es 1 o 2. En otra clase de esta realización, q es 0. En otra clase de esta realización, q es 1. En otra clase de esta realización, q es 2.

En otra realización de la presente invención, r es 0, 1 u 2. En una clase de esta realización, r es 0 o 1. En otra clase de esta realización, r es 0. En otra clase de esta realización, r es 1. En otra clase de esta realización, r es 2.

En otra realización de la presente invención, s es 0, 1, 2, 3 u 4. En una clase de esta realización, s es 0, 1, 2 u 3. En una clase de esta realización, s es 0, 1 u 2. En otra clase de esta realización, s es 0 o 1. En otra clase de esta

realización, s es 1 o 2. En otra clase de esta realización, s es 0 o 2. En otra clase de esta realización, s es 0. En otra clase de esta realización, s es 1. En otra clase de esta realización, s es 2. En otra clase de esta realización, s es 3.

En otra realización de la presente invención, t es 0, 1, 2, 3 u 4. En una clase de esta realización, t es 0, 1, 2 u 3. En una clase de esta realización, t es 0, 1 u 2. En otra clase de esta realización, t es 0 o 1. En otra clase de esta realización, t es 1 o 2. En otra clase de esta realización, t es 0 o 2. En otra clase de esta realización, t es 0. En otra clase de esta realización, t es 1. En otra clase de esta realización, t es 2. En otra clase de esta realización, t es 3.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

- 10 T es N;
U es $-\text{CR}^1-$;
V es $-\text{CR}^2-$;
W es $-\text{CR}^4-$;
- 15 X se selecciona entre:

(1) $-\text{O}-$, y
(2) $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- 20 Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10} y
(2) cicloheteroalquilo C_{2-10}
- 25 en el que el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b ; Z se selecciona entre:

(1) oxo,
(2) $-\text{CF}_3$,
30 (3) $-\text{alquilo C}_{1-6}$,
(4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{halógeno}$,
(5) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$,
(6) $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, y
(7) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$,
- 35 en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$ y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c ; R^1 se selecciona independientemente entre:

(1) $-\text{cicloalquenilo C}_{4-10}$,
(2) $-\text{fenilo}$,
(3) $\text{fenil-alquínil C}_2\text{alquilo C}_{1-5}$,
(4) $\text{fenil-alquínil C}_{2-3}\text{-cicloalquilo C}_{3-7}$,
(5) $\text{fenil-alquínil C}_{2-3}\text{-cicloheteroalquilo C}_{2-10}$,
- 45 (6) $-\text{fenil-cicloalquilo C}_{3-7}$,
(7) $-\text{fenil-cicloheteroalquilo C}_{2-7}$,
(8) $\text{fenil-cicloheteroalquenilo C}_{2-10}$,
(9) $-\text{fenil-fenilo}$,
(10) $-\text{fenil-heteroarilo}$,
50 (11) $-\text{heteroarilo}$, y
(12) $-\text{alquínil C}_{2-6}\text{-fenilo}$,
- en el que cada alquilo , alquínilo , cicloalquilo , cicloalquenilo , $\text{cicloheteroalquilo}$, $\text{cicloheteroalquenilo}$, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ;
- 55 R^2 se selecciona entre halógeno ; y
 R^4 es hidrógeno; y
 R^5 es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:
- T es N;
U es $-\text{CR}^1-$;
V es $-\text{CR}^2-$;
65 W es $-\text{CR}^4-$;
X es $-\text{O}-$;

Y se selecciona entre cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, en el que cada cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b;

Z se selecciona entre: -(CH₂)_t-halógeno y -(CH₂)_nOH;

R¹ se selecciona independientemente entre:

- (1) fenil-alquinil C₂₋₈-alquilo C₁₋₈,
- (2) fenil-alquinil C₂₋₃-cicloalquilo C₃₋₇,
- (3) fenil-alquinil C₂₋₃-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
- (4) fenil-cicloheteroalqueno C₂₋₁₀,
- (5) bifenilo, y
- (6) fenil-heteroarilo,

en el que cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;

R² se selecciona entre halógeno;

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

T es N;

U es -CR¹-;

V es -CR²-;

W es -CR⁴-;

X se selecciona entre:

- (1) -O-, y
- (2) -O-CH₂-;

Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo C₃₋₁₀ y
- (2) cicloheteroalquilo C₂₋₁₀

en el que el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b;

Z se selecciona entre:

- (1) oxo,
- (2) -CF₃,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CH₂)_t-halógeno,
- (5) -(CH₂)_nCO₂H,
- (6) -(CH₂)_nOH, y
- (7) -(CH₂)_nSO₂alquilo C₁₋₆,

en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂ y en el que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

R¹ se selecciona independientemente entre:

- (1) -cicloalqueno C₄₋₁₀,
- (2) -fenilo,
- (3) -fenil-cicloalquilo C₃₋₇,
- (4) -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (5) -fenil-fenilo,
- (6) -fenil-heteroarilo,
- (7) -heteroarilo, y
- (8) -alquinil C₂₋₆-fenilo,

en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en el que cada cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;

R² se selecciona entre: halógeno;

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

- 5 T es N;
U es -CR¹-;
V es -CR²-;
W es -CR⁴-;
10 X es -O-;
Y se selecciona entre:
- (1) cicloalquilo C₃₋₇ y
(2) cicloheteroalquilo C₂₋₁₀
- 15 en el que cada cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;
Z se selecciona entre:
- 20 (1) -(CH₂)_nCO₂H,
(2) -(CH₂)_n-halógeno, y
(3) -(CH₂)_nOH,
- 25 en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ y -OH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
R¹ se selecciona independientemente entre:
- 30 (1) -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
(2) fenil-cicloheteroalqueno C₂₋₁₀,
(3) -fenil-fenilo y
(4) fenil-heteroarilo,
- 35 en el que cada cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, heteroarilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;
R² se selecciona entre halógeno;
R⁴ es hidrógeno; y
R⁵ es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

- T es N;
U es -CR¹-;
V es -CR²-;
45 W es -CR⁴-;
X es -O-;
Y se selecciona entre cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, en el que cada cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;
Z se selecciona entre: -(CH₂)_nOH;
50 R¹ se selecciona independientemente entre:
- (1) -fenil-cicloheteroalqueno C₂₋₁₀,
(2) bifenilo, y
(3) fenil-heteroarilo,
- 55 en el que cada cicloheteroalqueno, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;
R² se selecciona entre halógeno;
R⁴ es hidrógeno; y
60 R⁵ es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

- 65 T es N;
U es -CR¹-;

V es $-\text{CR}^2-$;
W es $-\text{CR}^4-$;
X es $-\text{O}-$;
Y se selecciona entre:

5

- (1) cicloalquilo C_{3-7} y
- (2) cicloheteroalquilo C_{2-10}

10

en el que cada cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b ;
Z se selecciona entre:

15

- (1) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, y
- (2) $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,

en el que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} y $-\text{OH}$;
 R^1 se selecciona entre:

20

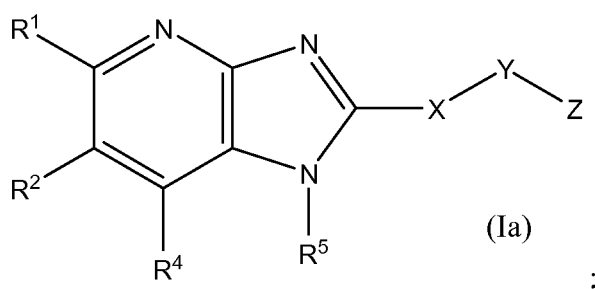
- (1) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} , y
- (2) -fenil-fenilo,

25

en el que cada cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ;
 R^2 se selecciona entre: halógeno;
 R^4 es hidrógeno; y
 R^5 es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ia:



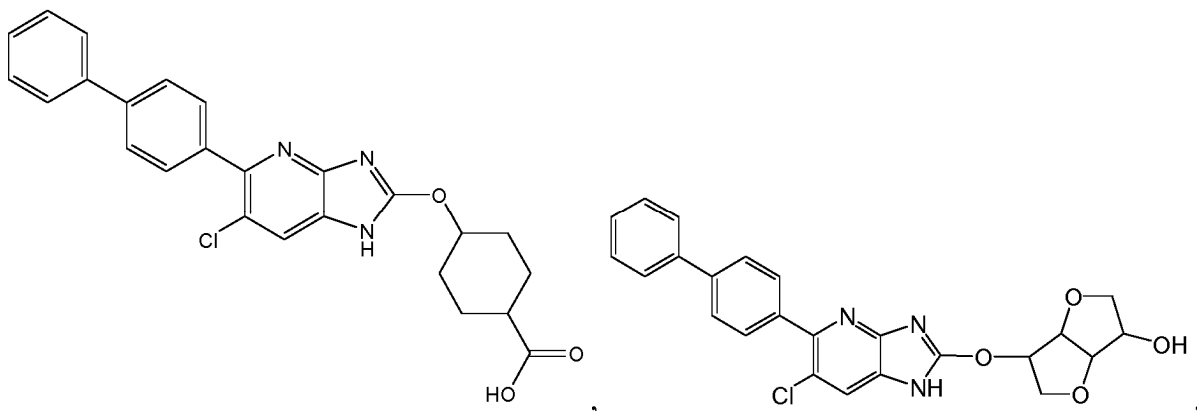
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

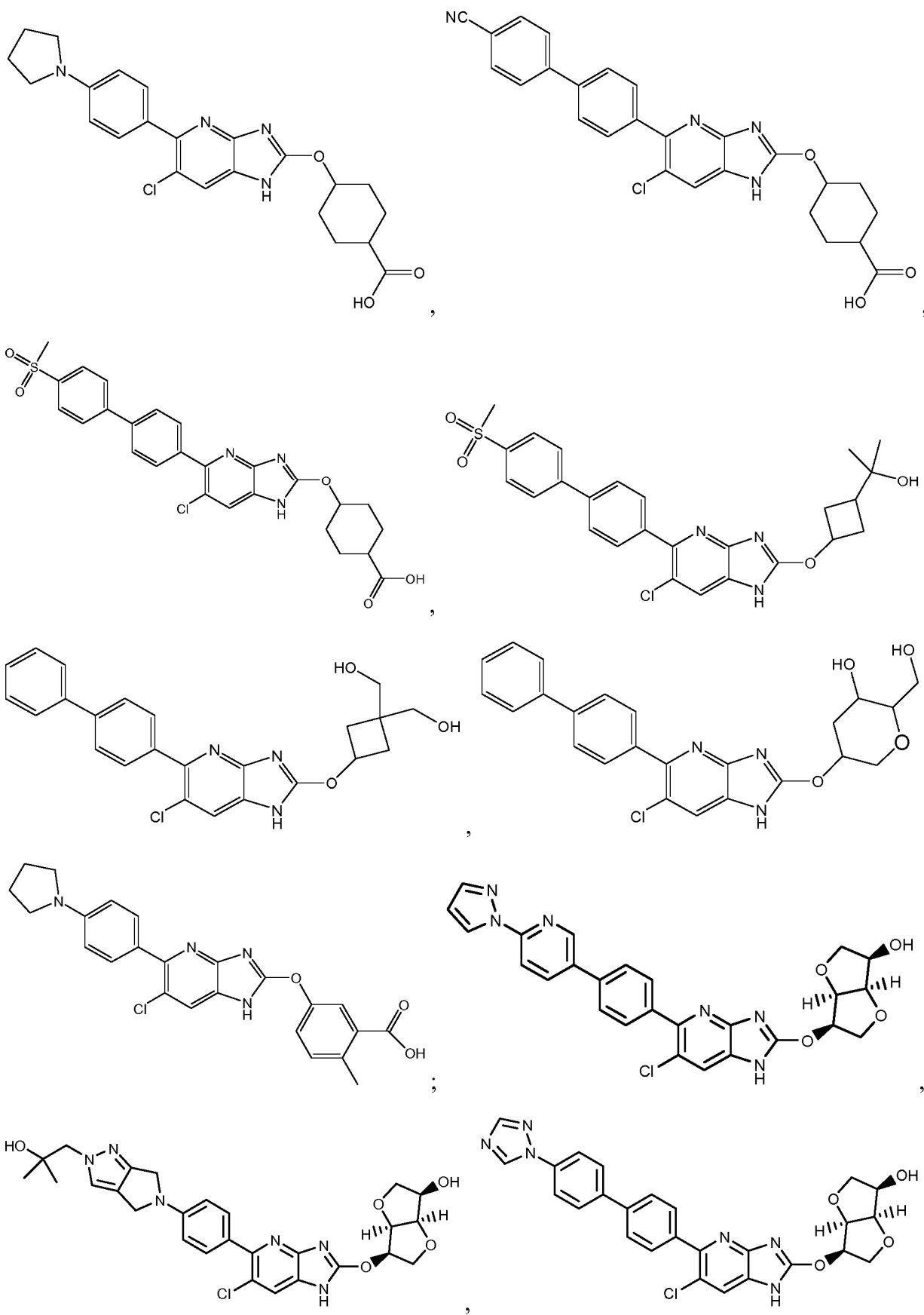
35

El compuesto de fórmula estructural I, incluye los compuestos de fórmula estructural Ia, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

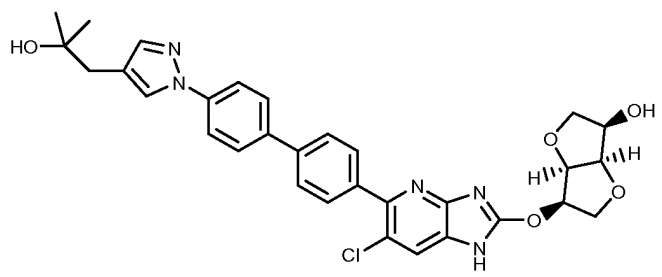
40

Ejemplos ilustrativos de los compuestos de la presente invención que son útiles como activadores de AMP-proteína quinasa son los siguientes compuestos:





y



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 "Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq/c", tal como alcoxi, alcanóilo, significa cadenas de carbono de hasta 10 carbonos que pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.
- 10 "Alquenilo" significa cadenas de carbono de hasta 10 carbonos que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares. En una realización de la presente invención, alquenilo es vinilo.
- 15 "Alquinilo" significa cadenas de carbono de hasta 10 carbonos que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de los mismos. En una realización, alquinilo C_{2-8} una cadena de carbono con 2 a 8 carbonos que contiene un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. En una realización de la presente invención, alquinilo es etinilo. En otra realización, alquil es propargilo.
- 20 "Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos, saturados, mono, bicíclicos o puenteados, que tiene cada uno de 3 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y decahidronaftilo, y similares. En una realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona entre ciclopentilo y ciclohexilo. En otra realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona entre ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 25 "Cicloalquenilo" significa anillos carbocíclicos no aromáticos, mono o bicíclicos o puenteados, que tiene cada uno de 3 a 14 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooxtenilo, decahidronaftilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo y similares.
- 30 "Cicloheteroalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados, mono, bicíclico puenteados, no aromáticos, que tiene cada uno de 2 a 14 átomos de carbono y que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. En una realización, cicloheteroalquilo C_{2-10} significa anillos carbocíclicos saturados, mono, bicíclico puenteados, no aromáticos, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Ejemplos de cicloheteroalquilo incluyen tetrahydrofuranoílo, azetidinoílo, perhidroazepinoílo, dihydrofuranoílo, dioxanoílo, oxanoílo, morfolinoílo, 1,4-ditianoílo, piperazinoílo, piperidinoílo, 1,3-dioxolanoílo, imidazolidinoílo, imidazolinoílo, pirrolinoílo, pirrolidinoílo, piranoílo, tetrahidropiranoílo, dihidropiranoílo, oxatolanoílo, ditiolanoílo, 1,3-ditianoílo, oxatianoílo, tiomorfolinoílo, dioxidoisotiazolidinoílo, azacicloheptilo, diazobiciclo[3.2.1]-octano y hexahidroindazolilo. El anillo cicloheteroalquilo puede sustituirse en los carbonos del anillo y/o en los nitrógenos de los anillos. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquilo se selecciona entre piperidina, pirrolidina, oxazolidina, 1,3-oxazolidin-2,4-diona, tiazolidina, 1,3-tiazolidin-2,4-diona, imidazolidina e hidantoina, y similares. En otra realización de la presente invención cicloheteroalquilo se selecciona entre: morfolina, pirrolidina, piperazina y piperidina. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es pirrolidina.
- 45 En otra realización, cicloheteroalquilo C_{2-10} es un anillo carbocíclico saturado bicíclico no aromático que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es dianhidro-manitol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es 1, 4:3, 6-dianhidro-manitol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es 1,4:3, 6-dianhidro-D-manitol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es hexahidrofuro[3,2-b]furano. En una clase de esta realización, cicloheteroalquilo es 2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano.
- 50 "Cicloheteroalquenilo" significa anillos no aromáticos mono o bicíclicos o puente que tienen cada uno de 2 a 14 átomos de carbono que contienen al menos un doble enlace y que contienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Ejemplos de cicloheteroalquenilo incluyen 1,2,4-oxadiazol-5-ona, 1,2,4-tiadiazol-5-ona, 1,2,4-triazol-3-ona y 1,2,3,6-tetrahidropiridina, dihidro-1,3,4-oxadiazol y [1,6]-dihidropiridina y similares. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquenilo es dihidro-1,3,4-oxadiazol. En otra realización de la
- 55

presente invención, cicloheteroalquenilo es [1,6]-dihidropiridina.

En otra realización, cicloheteroalquenilo C_{2-10} es un anillo carbocíclico bicíclico no aromático que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, y NH. En una clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es dihidropirrol[3,4-c]pirazol. En otra clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es 4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol.

En otra realización, cicloheteroalquenilo C_{2-6} es un anillo carbocíclico bicíclico no aromático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y NH. En una clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es dihidroimidazol o tetrahidropirimidina. En otra clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es 2,5 dihidro-1H-imidazol o 1,4,5,6-tetrahidropirimidina. En otra clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es dihidroimidazol. En otra clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es 2,5 dihidro-1H-imidazol. En otra clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es tetrahidropirimidina. En otra clase de esta realización, cicloheteroalquenilo es 1,4,5,6-tetrahidropirimidina.

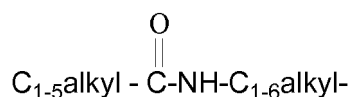
"Arilo" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por lo tanto, arilo incluye sistemas de anillos en los que un anillo aromático se condensa con un anillo no aromático, tal como un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftaleno, bifenilo, indano y 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno y similares. En una realización de la presente invención, arilo es fenilo, naftaleno, bifenilo, indano y 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno. En otra realización de la presente invención, arilo es fenilo, naftaleno, indano y 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno. En una clase de esta realización, arilo es fenilo y naftaleno. En otra clase de esta realización, arilo es fenilo. En otra clase de esta realización, arilo es naftaleno.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono y que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S en el que al menos uno anillos que contienen el heteroátomo es aromático. Por lo tanto, heteroarilo incluye sistemas de anillos en los que un anillo que contiene un heteroátomo aromático se condensa a un anillo no aromático, tal como un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquenilo, y también incluye sistemas de anillo en los que un anillo arilo se condensa con un anillo que contiene un heteroátomo no aromático, tal como un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquenilo. Ejemplos de heteroarilos incluyen: pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, tiazol, tiofeno, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, indol, indazol, carbazol, benzotriazol, benzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzoisooxazol, oxazol, furano, benzoxazol, isoxazol, indolina, isoindolina, tetrazol, imidazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, benzotiazol, bernzopirazol, imidazopiridina, benzodioxol, dihidropiridina, dihidropirrolpiridina, dihidrobenzooxazina, benzodioxol, benzodioxina, pirrolopiridina, triazolopiridina, dihidropiridooxazina, dihidrobenzoxazina, dihidroindol, dihidroisoindol, dihidrobenzoimidazol, dihidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahidrociclopentaindol, tetrahidroquinoxalina y tetrahidropiridina. En una realización de la presente invención, heteroarilo se selecciona entre: imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, tiazol, tiofeno, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, indol, indazol, carbazol, benzotriazol, benzofurano, benzotiazol, benzo[b]tiofeno, benzo[d]isooxazol, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, benzo[1,3]dioxol, benzo[1,4]dioxina, 1H-pirrol[2,3-b]piridina, 1,6-dihidro-piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, 3,4dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidrobenzoimidazol, 1,2-dihidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina y 1,2,3,6-tetrahidropiridina. En otra realización de la presente invención, heteroarilo es tetrazol. En otra realización, heteroarilo se selecciona entre: pirazol, piridina, pirimidina, isoxazol, imidazol, oxazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol y benzoxazol. En otra realización de esta invención, heteroarilo es tetrazol.

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. En una realización de la presente invención, halógeno se selecciona entre flúor, cloro y bromo. En otra realización de la presente invención, halógeno se selecciona entre flúor y cloro. En otra realización de la presente invención, halógeno es flúor. En otra realización de la presente invención, halógeno es cloro.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^1 , R^a , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. También, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Una línea ondulada a través de un enlace en una variable sustituyente representa el punto de unión.

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C_{1-5} alquilo C_{1-6} es equivalente a:



Al elegir los compuestos de la presente invención, un experto ordinario en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R^1 , R^2 , etc., deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química.

5 Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por un sustituto nombrado. Cuando se divulgan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos sustituyentes divulgados o reivindicados, singular o pluralmente. Por sustitución independiente, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

10 Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pretende que la presente invención comprenda todas dichas formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

15 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique otra cosa, se entiende que incluyen los isómeros geométricos E y Z.

Los tautómeros se definen como compuestos que experimentan desplazamientos de protones rápidos desde un átomo del compuesto hasta otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Un ejemplo de ese tipo puede ser una cetona y su forma enólica, lo que se conoce como tautómeros ceto-enol. Tanto los tautómeros individuales como las mezclas de los mismos están abarcados en los compuestos de Fórmula I.

25 En los compuestos de fórmula general I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la fórmula estructural I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida in vivo o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la fórmula estructural I, pueden prepararse sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

Los compuestos de la Fórmula I pueden separarse en pares diastereoisoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccional en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenidos de esa manera puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de una amina ópticamente activa como agente de resolución o en una columna de HPLC quiral.

Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos, y como tal está previsto incluirlas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos habituales. Tales solvatos se abarcan por el alcance de esta invención.

En general es preferible administrar compuestos de la presente invención como formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de varios métodos convencionales. Estas incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización y cristalización fraccionada de sales diastereoméricas.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. La expresión "sal

farmacéuticamente aceptable" además incluye todas las sales aceptables, tales como acetato, trifluoroacetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tanato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teocato, yoduro, tosilato, isotionato, trietoduro, lactato, pantoato, valerato, y similares que pueden usarse como una forma de dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis o pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida o profármaco.

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención son activadores de la proteína cinasa activada por AMP. Los métodos de tratamiento de esta invención comprenden un método de activación de la proteína cinasa activada por AMPK y de tratamiento de enfermedades mediadas por la proteína cinasa activada por AMPK mediante la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una cantidad atóxica terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención que activa la proteína cinasa activada por AMPK.

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima heterotrimérica compuesta de una subunidad catalítica α y subunidades reguladoras β y γ . Hay dos genes que codifican las isoformas de ambas subunidades α y β ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$) y tres genes que codifican las isoformas de la subunidad γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$ y $\gamma 3$) que dan lugar a 12 posibles combinaciones heterotriméricas. La isoforma $\alpha 2$ se encuentra predominantemente en AMPK de músculo esquelético y cardíaco; ambas isoformas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se encuentran en AMPK hepática; mientras que en las células β de los islotes pancreáticos predomina la AMPK de la isoforma $\alpha 1$. En particular, los compuestos de fórmula estructural I son activadores de al menos una isoforma heterotrimérica de la proteína cinasa activada por AMP.

Un "activador" es un compuesto que aumenta la actividad (fosforilación de sustratos posteriores) de AMPK completamente fosforilada o que aumenta la fosforilación de AMPK.

Los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones sensibles a la activación de la proteína cinasa activada por AMP, que incluyen: diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, aterosclerosis, síndrome metabólico, hipertensión, alta producción de glucosa hepática, altas concentraciones de glucosa en sangre, esteatohepatitis no alcohólica, protección contra daños por isquemia y reperfusión, y trastornos de los lípidos, tales como dislipidemia, niveles elevados de triglicéridos en plasma, niveles elevados de ácidos grasos libres, niveles elevados de colesterol, niveles elevados de lipoproteína baja densidad (LDL) y bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los compuestos también son útiles para el tratamiento de cáncer, hipoxia y apoptosis inducida por glucocorticoides.

Una o más de las siguientes enfermedades pueden tratarse por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesita el tratamiento: (1) diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes de tipo 2); (2) hiperglucemia; (3) síndrome metabólico; (4) obesidad; (5) hipercolesterolemia; (6) hipertrigliceridemia (niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos); (7) dislipidemia mixta o diabética; (8) bajo colesterol HDL; (9) elevado colesterol LDL; (10) aterosclerosis; y (11) hipertensión.

Una realización de los usos de los compuestos se refiere al tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que necesita el tratamiento: (1) diabetes de tipo 2; (2) hiperglucemia; (3) síndrome metabólico; (4) obesidad; (5) hipercolesterolemia; y (6) hipertensión.

Se espera que los compuestos sean eficaces para reducir los niveles de glucosa y lípidos en pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos que tienen tolerancia alterada a la glucosa y/o están en un estado prediabético. Los compuestos pueden mejorar la hiperinsulinemia, que a menudo se produce en pacientes diabéticos o prediabéticos, modulando los cambios bruscos en el nivel de glucosa en suero que a menudo se producen en estos pacientes. Los compuestos también pueden ser eficaces en el tratamiento o la reducción de la resistencia a la insulina. Los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento o la prevención de la diabetes gestacional.

Los compuestos, composiciones y medicamentos descritos en este documento también pueden ser eficaces en la reducción de los riesgos de secuelas adversas asociadas con el síndrome metabólico, y en la reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis, el retardo de la aparición de aterosclerosis y/o la reducción del riesgo de secuelas de la aterosclerosis. Las secuelas de la aterosclerosis incluyen angina, claudicación, infarto de miocardio, apoplejía y otros. Manteniendo la hiperglucemia bajo control, los compuestos también pueden ser eficaces en retardar o prevenir la reestenosis vascular y la retinopatía diabética.

Los compuestos de esta invención también pueden tener utilidad en la mejora o la restauración de la función de las células β , de modo que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 o en el retardo o la prevención de la necesidad de tratamiento con insulina en un paciente con diabetes de tipo 2.

5 Otros posibles resultados del tratamiento con los compuestos de la presente invención incluyen: 1) una disminución en la síntesis de ácidos grasos; 2) un aumento en la oxidación de ácidos grasos y la cetogénesis; 3) una disminución en la síntesis de colesterol, la lipogénesis y la síntesis de triglicéridos; 4) una disminución en los niveles y la concentración de glucosa en sangre; 5) una mejora en la homeostasis de la glucosa; 6) una normalización del metabolismo de la glucosa; 7) una disminución en la presión sanguínea; 8) un aumento en HDL; 9) una disminución en los triglicéridos plasmáticos; 10) una disminución en los ácidos grasos libres; 11) una disminución en la producción de glucosa hepática; 12) una mejora en la acción de la insulina; 13) una disminución en la presión sanguínea; 14) una mejora en la sensibilidad a la insulina; 15) una supresión de la producción de glucosa hepática; 15) una inhibición de la lipogénesis de nuevo; 16) la estimulación de la captación de glucosa en músculo; 17) la modulación de la secreción de insulina por las células β pancreáticas; y 16) una disminución en el peso corporal.

15 Los compuestos generalmente pueden ser eficaces en el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades: (1) diabetes de tipo 2 (también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente, o DMNID), (2) hiperglucemia, (3) tolerancia alterada a la glucosa, (4) resistencia a la insulina, (5) obesidad, (6) trastornos de los lípidos, (7) dislipidemia, (8) hiperlipidemia, (9) hipertrigliceridemia, (10) hipercolesterolemia, (11) bajos niveles de HDL, (12) altos niveles de LDL, (13) aterosclerosis y sus secuelas, (14) reestenosis vascular, (15) obesidad abdominal, (16) retinopatía, (17) síndrome metabólico, (18) alta presión sanguínea (hipertensión) y (19) resistencia a la insulina.

25 Un aspecto de la invención proporciona un compuesto que tiene fórmula I para su uso en el tratamiento y el control de la dislipidemia mixta o diabética, la hipercolesterolemia, la aterosclerosis, los bajos niveles de HDL, los altos niveles de LDL, la hiperlipidemia y/o la hipertrigliceridemia. El compuesto puede usarse en solitario o, ventajosamente, puede administrarse con un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina o ZD-4522. El compuesto también puede usarse ventajosamente en combinación con otros fármacos que reducen los niveles de lípidos, tales como inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ésteres de estanol, glucósidos de esteroles tales como tiqueside y azetidionas tales como ezetimibe), inhibidores de ACAT (tales como avasimibe), inhibidores de CETP (por ejemplo, anacetrapib, torcetrapib y los descritos en las solicitudes publicadas WO2005/100298, WO2006/014413 y WO2006/014357), niacina y agonistas del receptor de niacina, sequestrantes de los ácidos biliares, inhibidores del transporte microsómico de triglicéridos e inhibidores de la recaptación de los ácidos biliares. Estos tratamientos de combinación pueden ser eficaces para el tratamiento o el control de una o más afecciones relacionadas seleccionadas del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, alto LDL y bajo HDL.

40 La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la diabetes de tipo 2 mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de los trastornos relacionados con la diabetes mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación. La presente invención también se refiere al tratamiento y prevención de la diabetes en sujetos prediabéticos mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación.

50 La presente invención también se refiere a medicamentos para el tratamiento, control o prevención de la obesidad mediante la administración de los compuestos de la presente invención en solitario o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de los trastornos relacionados con la obesidad mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación. La presente invención también se refiere al tratamiento y prevención de la obesidad en sujetos con sobrepeso mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad, o trastornos de la conducta alimentaria asociados con la excesiva ingesta de alimentos y complicaciones asociadas con los mismos, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda, así como el tratamiento o la prevención de la obesidad en otras especies de mamíferos, incluyendo caninos y felinos.

60 La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la hiperglucemia mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la hiperglucemia mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección.

65 La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la resistencia a la insulina mediante

la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la resistencia a la insulina mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección.

5 La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de trastornos de los lípidos mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de trastornos de los lípidos mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la dislipidemia y trastornos relacionados con el trastorno de los lípidos mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación.

15 La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la aterosclerosis mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la aterosclerosis mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de los trastornos relacionados con la aterosclerosis mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación.

25 La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la hipertensión mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de la hipertensión mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención de los trastornos relacionados con la hipertensión mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación. La presente invención también se refiere al tratamiento y prevención de la hipertensión en sujetos prehipertensivos mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en solitario o en combinación.

35 La presente invención también se refiere al tratamiento, control o prevención del síndrome metabólico mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere al tratamiento del síndrome metabólico mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que se sabe que es útil para tratar la afección.

40 Los compuestos de la presente invención, en los que T es N, tienen el beneficio inesperado de potencia aumentada en ensayos de activación enzimática usando el complejo AMPK humano recombinante (véase el ejemplo biológico 1) en comparación con compuestos en los que T es CR³.

45 Además, los compuestos de la presente invención, en los que T es N, tienen el beneficio inesperado de unión reducida a proteínas plasmáticas humanas en comparación con compuestos en los que T es CR³. La actividad farmacológica *in vivo* está asociada con la concentración de fármaco no unido a proteínas plasmáticas. Las proteínas plasmáticas, en virtud de su alta concentración, controlan la concentración de fármaco no unido a proteínas plasmáticas en el plasma y en los compartimentos en equilibrio con el plasma, atenuando de forma eficaz, de este modo la potencia del fármaco *in vivo* (véase Trainor, G.L. (2007), Expert Opin. Drug Discov. 2(1), 51-64). Una mayor concentración de fármaco no unido a proteínas plasmáticas provoca un aumento en la actividad farmacológica *in vivo*. Debido a su potencia aumentada y a su mayor fracción no unida en plasma, se espera que los compuestos de la presente invención muestren una eficacia reductora de los niveles de glucosa en exposiciones de plasma reducidas.

55 El término "diabetes", como se usa en este documento, incluye tanto diabetes mellitus insulino dependiente (es decir, DMID, también conocida como diabetes de tipo 1) como diabetes mellitus no insulino dependiente (es decir, DMNID, también conocida como diabetes de tipo 2). La diabetes de tipo 1, o diabetes insulino dependiente, es el resultado de una carencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes de tipo 2, o diabetes insulino independiente (es decir, diabetes mellitus no insulino dependiente), a menudo se produce frente a niveles normales o incluso elevados de insulina y parece ser el resultado de la incapacidad de los tejidos de responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 son también obesos. Las composiciones de la presente invención son útiles para tratar la diabetes tanto de tipo 1 como de tipo 2. La expresión "diabetes asociada con la obesidad" se refiere a la diabetes causada por la obesidad o como resultado de la obesidad. Las composiciones son especialmente eficaces para tratar la diabetes de tipo 2. Las composiciones de la presente invención también son útiles para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus gestacional.

65 La diabetes se caracteriza por un nivel plasmático de glucosa en ayunas de más de o igual a 126 mg/dl. Un sujeto

diabético tiene un nivel plasmático de glucosa en ayunas de más de o igual a 126 mg/dl. Un sujeto prediabético es alguien que padece prediabetes. La prediabetes se caracteriza por un nivel plasmático alterado de glucosa en ayunas (FPG) de más de o igual a 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl; o tolerancia alterada a la glucosa; o resistencia a la insulina. Un sujeto prediabético es un sujeto con un nivel alterado de glucosa en ayunas (glucosa plasmática en ayunas (FPG)) de más de o igual a 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl); o tolerancia alterada a la glucosa (un nivel plasmático de glucosa en 2 horas $\geq$ 140 mg/dl y $<$ 200 mg/dl); o resistencia a la insulina, que provoca un riesgo aumentado de desarrollo de diabetes.

El tratamiento de la diabetes mellitus se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar a un sujeto diabético. Un resultado del tratamiento puede ser la disminución del nivel de glucosa en un sujeto con niveles elevados de glucosa. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de los niveles de insulina en un sujeto con niveles elevados de insulina. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de los triglicéridos plasmáticos en un sujeto con niveles elevados de triglicéridos en plasma. Otro resultado del tratamiento en la disminución del colesterol LDL en un sujeto con niveles elevados de colesterol LDL. Otro resultado del tratamiento puede ser aumentar el colesterol HDL en un sujeto con bajos niveles de colesterol HDL. Otro resultado del tratamiento es el aumento de la sensibilidad a la insulina. Otro resultado del tratamiento puede ser la potenciación de la tolerancia a la glucosa en un sujeto con intolerancia a la glucosa. Otro resultado más del tratamiento puede ser la disminución de la resistencia a la insulina en un sujeto con resistencia aumentada a la insulina o niveles elevados de insulina. La prevención de la diabetes mellitus, en particular la diabetes asociada con la obesidad, se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para prevenir la aparición de la diabetes en un sujeto que lo necesita. Un sujeto que necesite prevención de la diabetes es un sujeto prediabético que tiene sobrepeso o es obeso.

Debe entenderse que la expresión "trastornos relacionados con la diabetes" significa trastornos que están asociados con, causados por, o son el resultado de la diabetes. Los ejemplos de trastornos relacionados con la diabetes incluyen daños en el retina, nefropatía y daños en los nervios.

El término "ateroesclerosis", como se usa en este documento, abarca enfermedades y afecciones vasculares que están reconocidas y comprendidas por los médicos en funciones en los compones pertinentes de medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la cardiopatía coronaria (también conocida como arteriopatía coronaria o cardiopatía isquémica), la enfermedad cerebrovascular y la angiopatía periférica son todas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y, por lo tanto, están englobadas por las expresiones "ateroesclerosis" y "enfermedad aterosclerótica". La combinación compuesta de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiobesidad en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antihipertensivo puede administrarse para prevenir o reducir el riesgo de aparición, o recidiva, donde existe la posibilidad de un evento de cardiopatía coronaria, un evento cerebrovascular o claudicación intermitente. Se pretende que los eventos de cardiopatía coronaria incluyan muerte por CHD, infarto de miocardio (es decir, un ataque al corazón) y procedimientos de revascularización coronaria. Se pretende que los eventos cerebrovasculares incluyan apoplejía isquémica o hemorrágica (también conocida como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de angiopatía periférica. Se pretende que la expresión "evento de enfermedad aterosclerótica", como se usa en este documento, abarque eventos de cardiopatía coronaria, eventos cerebrovasculares y claudicación intermitente. Se pretende que las personas que han experimentado previamente uno o más eventos de enfermedad aterosclerótica no letales sean aquellos para los que existe la posibilidad de recidiva de dicho evento. Debe entenderse que la expresión "trastornos relacionados con la aterosclerosis" significa trastornos asociados con, causados por, o son el resultado de la aterosclerosis.

El término "hipertensión", como se usa en este documento, incluye hipertensión esencial, o primaria, en la que la causa es desconocida o donde la hipertensión se debe a más de una causa, tal como cambios tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos; e hipertensión secundaria en la que la causa es conocida. Las causas de hipertensión secundaria incluyen, pero sin limitación, obesidad; nefropatía; trastornos hormonales; uso de determinados fármacos, tales como anticonceptivos orales, corticoesteroides, ciclosporina y similares. El término "hipertensión" abarca alta presión sanguínea, en que los niveles de presión tanto sistólica como diastólica están elevados ($\geq$ 140 mm de Hg/ $\geq$ 90 mm de Hg), e hipertensión sistólica aislada, en que únicamente la presión sistólica está elevada a más de o igual a 140 mm de Hg, mientras que la presión diastólica es de menos de 90 mm de Hg. La presión sanguínea normal puede definirse como menos de 120 mm de Hg en la sistólica y menos de 80 mm de Hg en la diastólica. Un sujeto hipertensivo es un sujeto con hipertensión. Un sujeto prehipertensivo es un sujeto con una presión sanguínea que está entre 120 mm de Hg sobre 80 mm de Hg y 139 mm de Hg sobre 89 mm de Hg. Un resultado del tratamiento es la disminución de la presión sanguínea en un sujeto con hipertensión. El tratamiento de la hipertensión se refiere a la administración de los compuestos y combinaciones de la presente invención para tratar la hipertensión en un sujeto hipertensivo. El tratamiento del trastorno relacionado con la hipertensión se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar el trastorno relacionado con la hipertensión. La prevención de la hipertensión, o un trastorno relacionado con la hipertensión, se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto prehipertensivo para prevenir la aparición de la hipertensión o un trastorno relacionado con la hipertensión. Los trastornos relacionados con la hipertensión en este documento están asociados con, causados por, o son el resultado de la hipertensión. Los ejemplos de trastornos relacionados con la hipertensión incluyen, pero sin limitación: cardiopatía, insuficiencia cardíaca, infarto de

miocardio, insuficiencia renal y apoplejía.

Las dislipidemias y trastornos de los lípidos son trastornos del metabolismo de los lípidos, incluyendo diversas afecciones caracterizadas por concentraciones anómalas de uno o más lípidos (es decir, colesterol y triglicéridos) y/o apolipoproteínas (es decir, apolipoproteínas A, B, C y E) y/o lipoproteínas (es decir, los complejos macromoleculares formados por el lípido y la apolipoproteína que permite que los lípidos circulen en la sangre, tales como LDL, VLDL e IDL). La hiperlipidemia está asociada con niveles anormalmente altos de lípidos, colesterol LDL y VLDL, y/o triglicéridos. El tratamiento de la dislipidemia se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto dislipidémico. La prevención de la dislipidemia se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto predislipidémico. Un sujeto predislipidémico es un sujeto con niveles de lípidos mayores de los normales, que aún no es dislipidémico.

Debe entenderse que las expresiones "trastornos relacionados con la dislipidemia" y "trastornos relacionados con trastornos de los lípidos" significa trastornos asociados con, causados por, o que son el resultado de la dislipidemia o trastornos de los lípidos. Los ejemplos de trastornos relacionados con la dislipidemia y trastornos relacionados con trastornos de los lípidos incluyen, pero sin limitación: hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteína de baja densidad (LDL) en plasma, aterosclerosis y sus secuencias, arteriopatía coronaria o carotídea, infarto de miocardio y apoplejía.

El término "obesidad", como se usa en este documento, es una afección en que hay un exceso de grasa corporal. La definición funcional de la obesidad se basa en el índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso corporal por la estatura en metros cuadrados (kg/m^2). "Obesidad" se refiere a una afección por la cual un sujeto, por lo demás sano, tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a 30 kg/m^2 , o una afección por la cual un sujeto con al menos una comorbilidad tiene un IMC mayor de o igual a 27 kg/m^2 . Un "sujeto obeso" es un sujeto, por lo demás sano, con un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una comorbilidad con un IMC mayor de o igual a 27 kg/m^2 . Un sujeto con sobrepeso es un sujeto en riesgo de obesidad. Un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto, por lo demás sano, con un IMC de 25 kg/m^2 hasta menos de 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una comorbilidad con un IMC de 25 kg/m^2 hasta menos de 27 kg/m^2 .

Los riesgos aumentados asociados con la obesidad se producen a un índice de masa corporal (IMC) inferior en asiáticos. En los países asiáticos, incluyendo Japón, la "obesidad" se refiere a una afección por la cual un sujeto con al menos una comorbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad, que requiere reducción del peso o que mejoraría por reducción del peso, tiene un IMC mayor de o igual a 25 kg/m^2 . En los países asiáticos, incluyendo Japón, un "sujeto obeso" se refiere a un sujeto con al menos una comorbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad que requiere reducción del peso o que mejoraría por reducción del peso, con un IMC mayor de o igual a 25 kg/m^2 . En Asia-Pacífico, un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto con un IMC mayor de 23 kg/m^2 hasta menos de 25 kg/m^2 .

Como se usa en este documento, se entiende que el término "obesidad" abarca todas las definiciones anteriores de obesidad.

Las comorbilidades inducidas por la obesidad o relacionadas con la obesidad incluyen, pero sin limitación, diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente - de tipo 2, diabetes asociada con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, niveles alterados de glucosa en ayunas, síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hipertensión asociada con la obesidad, hiperuricacidemia, gota, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, esteatosis hepática; infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, trastornos ortopédicos, artritis deformante, lumbodinia, emenopatía e infertilidad. En particular, las comorbilidades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño y otras afecciones relacionadas con la obesidad.

El tratamiento de la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Un resultado del tratamiento puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto obeso respecto al peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otro resultado del tratamiento puede ser la prevención de la recuperación del peso corporal que se había perdido previamente como resultado de la dieta, el ejercicio o el tratamiento farmacológico. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de la aparición de y/o la gravedad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento adecuadamente puede producir una reducción en la ingesta de alimentos o calorías por parte del sujeto, incluyendo una reducción en la ingesta total de alimentos, o una reducción de la ingesta de componentes específicos de la dieta tales como carbohidratos o grasas; y/o la inhibición de la absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y una reducción del peso en pacientes que lo necesitan. El tratamiento también puede provocar una alteración de la tasa metabólica, tal como un aumento en la tasa metabólica, en lugar de o además de una inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y/o una minimización de la resistencia metabólica que normalmente se produce por la pérdida de peso.

La prevención de la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad. Un resultado de la prevención puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad respecto al peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención.

Otro resultado de la prevención puede ser la prevención de la recuperación del peso corporal que se había perdido previamente como resultado de la dieta, el ejercicio o el tratamiento farmacológico. Otro resultado de la prevención puede ser la prevención de que se produzca obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Otro resultado de la prevención puede ser la disminución de la aparición de y/o la gravedad de los trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Además, si el tratamiento se comienza en sujetos que ya son obesos, dicho tratamiento puede prevenir la aparición, la progresión o la gravedad de los trastornos relacionados con la obesidad, tales como, pero sin limitación, arterioesclerosis, diabetes de tipo II, enfermedad de ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colestiliasis.

Los trastornos relacionados con la obesidad en este documento están asociados con, causados por, o son resultado de la obesidad. Los ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen sobrealimentación y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, de mama, de próstata y de colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colestiliasis, cálculos biliares, cardiopatía, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, muerte súbita, apoplejía, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos con deficiencia de GH, estatura baja variante normal, síndrome de Turner y otras afecciones patológicas que muestran actividad metabólica reducida o una disminución del gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasas, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Otros ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad son síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como infertilidad, hipogonadismo en varones e hirsutismo en mujeres, trastornos de movilidad gastrointestinal, tal como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación relacionado con la obesidad (síndrome de Pickwickian), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arterioesclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, lumbalgia, enfermedad de vesícula biliar, gota y cáncer de riñón. Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir el riesgo de resultados secundarios de la obesidad, tales como reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

Los compuestos de fórmula I también son útiles para tratar o prevenir la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad en gatos y perros. Por tanto, el término "mamífero" incluye animales de compañía tales como gatos y perros.

La expresión "síndrome metabólico", también conocido como síndrome X, se define en el Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, publicación NIH n.º 01-3670. E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), enero 16, 2002, pág. 356-359. En resumen, una persona se define con síndrome metabólico si la persona tiene tres o más de los siguientes trastornos: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, bajo colesterol HDL, hipertensión y altos niveles de glucosa en plasma en ayunas. Los criterios para estos se definen en ATP-III. El tratamiento del síndrome metabólico se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con síndrome metabólico. La prevención del síndrome metabólico se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con dos de los trastornos que definen el síndrome metabólico. Un sujeto con dos de los trastornos que definen el síndrome metabólico es un sujeto que ha desarrollado dos de los trastornos que definen el síndrome metabólico, pero aún no ha desarrollado tres o más de los trastornos que definen el síndrome metabólico.

La hipertrofia ventricular izquierda (LVH) se define basándose en el índice de masa ventricular izquierda (LVMI) y el grosor relativo de la pared (RWT). El índice de masa ventricular izquierda se define como la masa ventricular izquierda en gramos dividida por el área de superficie corporal en metros². El grosor relativo de la pared se define como 2 veces el grosor de la pared posterior/diámetro diastólico del extremo ventricular izquierdo. Los valores normales de LVMI son normalmente de 85 y los normales de RWT de aproximadamente 0,36. Un varón con LVH tiene un LVMI mayor de 131 g/m²; una mujer con LVH tiene un LVMI mayor de 100 g/m². Un sujeto con un valor de LVMI elevado es un varón con un LVMI entre 85 g/m² y 131 g/m² o una mujer con un LVMI entre 85 g/m² y 100 g/m².

El tratamiento de la hipertrofia cardíaca, o la hipertrofia ventricular izquierda, se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con hipertrofia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda. La prevención de la hipertrofia cardíaca, o la hipertrofia ventricular izquierda, se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención para disminuir o mantener el LVMI en un sujeto con un valor de LVMI elevado o para prevenir el aumento del LVMI en un sujeto con un valor de LVMI normal.

Un resultado del tratamiento de la hipertrofia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda puede ser una disminución

en la masa ventricular. Otro resultado del tratamiento de la hipertrofia cardiaca o hipertrofia ventricular izquierda puede ser una disminución en la tasa de aumento de la masa ventricular. Otro resultado del tratamiento de la hipertrofia cardiaca o hipertrofia ventricular izquierda puede ser una disminución en el grosor de la pared ventricular. Otro resultado del tratamiento de la hipertrofia cardiaca o hipertrofia ventricular izquierda puede ser la disminución en la tasa de aumento del grosor de la pared ventricular.

Debe entenderse que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo o mamífero que necesita tratamiento.

La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con los tratamientos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el médico o veterinario a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta a tratar, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que padece el paciente, la vía elegida de administración, otros fármacos y tratamientos que pueda requerir el paciente de forma simultánea, y otros factores a criterio del médico.

La utilidad de los presentes compuestos en estas enfermedades o trastornos puede demostrarse en modelos animales de la enfermedad que se han presentado en la bibliografía.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar y con el compuesto de fórmula I concreto y su vía de administración. También variará de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria está dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por peso corporal de un mamífero, preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y mucho más preferiblemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis individuales o divididas. Por otra parte, en algunos casos, puede ser necesario usar dosis no comprendidas en dichos límites.

Para el uso en el que se emplea una composición para administración intravenosa, un intervalo de dosis adecuada es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, en una realización de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg, y en otra realización de 0,1 mg a 10 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso corporal por día.

En el caso en el que se emplea una composición oral, un intervalo de dosis adecuado es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula I por día. En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1000 mg, preferiblemente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 12,5, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 o 1000 miligramos del principio activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el(los) principio(s) activo(s), y el(los) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de fórmula I, uno o más principios activos adicionales y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, particularmente un ser humano o un animal de compañía tal como un perro o un gato, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la vía de administración oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar y nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I como principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosol) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se estén tratando y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en forma monodosis y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol desde envases presurizados o nebulizadores, o como polvos que puede formularse y la composición en polvo puede inhalarse con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Los sistemas preferidos de suministro para inhalación son aerosol de inhalación de dosis medida (MDI), que puede formularse como una suspensión o solución de un compuesto de fórmula I en gases inertes adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos y aerosol de inhalación de polvo seco (DPI), que puede formularse como un polvo seco de un compuesto de fórmula I con o sin excipientes adicionales.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, soluciones, pomadas, geles, lociones, polvos secantes y similares. Las composiciones farmacéuticas tópicas que contienen los compuestos de la presente invención habitualmente incluyen de aproximadamente un 0,005 % a un 5 % en peso del compuesto activo en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los parches cutáneos transdérmicos útiles para administrar los compuestos de la presente invención incluyen los conocidos para los expertos en la materia.

En su uso práctico, los compuestos de fórmula I pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas orales de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma monodosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, obviamente, vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas.

Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de fórmula I también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral puede presentarse en unidades específicas tales como cápsulas (incluyendo formulaciones de liberación temporizada o liberación sostenida), píldoras, obleas, polvos, gránulos o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo, como un polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, incluyendo elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. Dichas composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada, el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos de moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. De forma deseable, cada oblea o cápsula de comprimido contiene de aproximadamente 0,01 a 1000 mg, en particular 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 250, 500, 750 y 1000 miligramos del principio activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar.

Los medios adecuados adicionales de administración de los compuestos de la presente invención incluyen inyección, bolo intravenoso o infusión, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intranasal y tópica, con o sin oclusión.

La invención se ejemplifica con una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se ejemplifica con una composición farmacéutica preparada combinando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis puede administrarse en una única dosis diaria o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, basándose en las propiedades del compuesto individual seleccionado para su administración, la dosis puede administrarse menos frecuentemente, por ejemplo, semanalmente, dos veces

a la semana, mensualmente, etc. La dosis unitaria será, por supuesto, consecuentemente más grande para la administración menos frecuente.

Cuando se administra mediante vías intranasales, vías transdérmicas, por supositorios rectales o vaginales, o a través de una solución intravenosa continuada, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación.

Los siguientes son ejemplos de formas farmacéuticas de dosificación representativas para los compuestos de fórmula I:

Suspensión inyectable (I.M.)	mg/ml	Comprimido	mg/comprimido
Compuesto de fórmula I	10	Compuesto de fórmula I	25
Metilcelulosa	5,0	Celulosa microcristalina	415
Tween 80	0,5	Povidona	14,0
Alcohol bencílico	9,0	Almidón pregelatinizado	43,5
Cloruro de benzalconio	1,0	Estearato de magnesio	2,5
Agua para inyección hasta un volumen total de 1 ml			500
Cápsula	mg/cápsula	Aerosol	Por recipiente
Compuesto de fórmula I	25	Compuesto de fórmula I	24 mg
Lactosa en polvo	573,5	Lecitina, NF Liq. Conc.	1,2 mg
Estearato de magnesio	1,5	Triclorofluorometano, NF	4,025 g
	600	Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejora de las enfermedades, trastornos o afecciones para los que son útiles los compuestos de fórmula I. Dichos otros fármacos pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad usada habitualmente para los mismos, de forma contemporánea o secuencial con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa de forma contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios diferentes, además de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse con un compuesto de fórmula I incluyen, pero sin limitación: otros agentes antidiabéticos, agentes antidislipídicos y agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad y agentes anorexígenos, que pueden administrarse por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la proteína cinasa activada por AMPK (AMPK), cuyo uso comprende la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento o está en riesgo de desarrollar una enfermedad mediada por AMPK, una cantidad de un activador de AMPK y una cantidad de uno o más principios activos, de modo que juntos proporcionen alivio eficaz.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un activador de AMPK y uno o más principios activos, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un activador de AMPK y uno o más principios activos para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AMPK. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona, por lo tanto, un producto que comprende un activador de AMPK y uno o más principios activos como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AMPK. Dicha preparación combinada puede estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

Se apreciará que, para el tratamiento o prevención de la diabetes, la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico, la dislipidemia, el cáncer, la aterosclerosis y trastornos relacionados de la misma, puede usarse un compuesto de la presente invención junto con otro agente farmacéutico eficaz para tratar ese trastorno.

La presente invención también proporciona el tratamiento o la prevención de la diabetes, la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico, la dislipidemia, el cáncer, la aterosclerosis y trastornos relacionados de la misma, que es un tratamiento que comprende la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de otro agente farmacéutico eficaz para tratar ese trastorno, de modo que juntos proporcionen alivio eficaz.

La presente invención también proporciona el tratamiento o la prevención de la diabetes, la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico, la dislipidemia, el cáncer, la aterosclerosis y trastornos relacionados de la misma, que es un tratamiento que comprende la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de

una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de otro agente farmacéutico útil en el tratamiento de esa afección particular, de modo que juntos proporcionen alivio eficaz.

Los agentes farmacéuticos adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen:

- 5 (a) agentes antidiabéticos tales como (1) agonistas de PPAR γ tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona (ACTOS); rosiglitazona (AVANDIA); troglitazona; rivoglitazona, BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD, GW-0207, LG-100641, R483 y LY-300512, y similares y compuestos divulgados en los documentos WO97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685 y 03/027112, y SPPARMS (moduladores selectivos de PPAR γ) tales como T131 (Amgen), FK614 (Fujisawa), netoglitazona y metaglidasen; (2) biguanidas tales como buformina; metformina; y fenformina, y similares; (3) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como ISIS 113715, A-401674, A-364504, IDD-3, IDD 2846, KP-40046, KR61639, MC52445, MC52453, C7, OC-060062, OC-86839, OC29796, TTP-277BC1, y los agentes divulgados en los documentos WO 04/041799, 04/050646, 02/26707, 02/26743, 15 04/092146, 03/048140, 04/089918, 03/002569, 04/065387, 04/127570 y US 2004/167183; (4) sulfonilureas tales como acetohexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida; y tolbutamida, y similares; (5) meglitinidas tales como repaglinida, metiglinida (GLUFAST) y nateglinida, y similares; (6) inhibidores de la alfa glucósido hidrolasa tales como acarbose; adiposina; camiglibosa; emiglitalto; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-20 25637; MDL-73945; y MOR 14, y similares; (7) inhibidores de alfa-amilasa tales como tendamistat, trestatina y Al-3688, y similares; (8) secretagogos de insulina tales como linoglitrida nateglinida, mitiglinida (GLUFAST), ID1101 A-4166 y similares; (9) inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos, tales como clomoxir y etomoxir, y similares; (10) antagonistas de A2, tales como midaglizol; isaglidol; deriglidol; idazoxano; eaoxano; y fluparoxano, y similares; (11) insulina o miméticos de insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina y cinc (lente y ultralente); insulina Lys-Pro, GLP-25 1 (17-36), GLP-1 (73-7) (insulintropina); GLP-1 (7-36)-NH₂ exenatida/exendina-4, exenatida LAR, linaglutida, AVE0010, CJC 1131, BIM51077, CS 872, THO318, BAY-694326, GP010, ALBUGON (GLP-1 fusionado a albúmina), HGX-007 (agonista de Epac), S-23521 y compuestos divulgados en los documentos WO 04/022004, WO 04/37859, y similares; (12) no tiazolidinadonas tales como JT-501 y farglitazar (GW-2570/GI-262579), y similares; (13) agonistas dobles de PPAR α/γ tales como AVE 0847, CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LBM 642, LR-90, LY510919, MK-0767, ONO 5129, SB 219994, TAK-559, TAK-654, 677954 (GlaxoSmithKline), E-3030 (Eisai), LY510929 (Lilly), AK109 (Asahi), DRF2655 (Dr. Reddy), DRF8351 (Dr. Reddy), MC3002 (Maxocore), TY51501 (ToaEiyo), farglitazar, naveglitazar, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar (GALIDA), reglitazar (JT-501), chiglitazar, y los divulgados en los documentos WO 99/16758, WO 99/19313, WO 35 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453; y (14) insulina, miméticos de insulina y otros fármacos sensibilizantes a la insulina; (15) agonistas del receptor VPAC2; (16) moduladores de GLK, tales como PSN105, RO 281675, RO 274375 y los divulgados en los documentos WO 03/015774, WO 03/000262, WO 03/055482, WO 04/046139, WO 04/045614, WO 04/063179, WO 04/063194, WO 04/050645, y similares; (17) moduladores de retinoides tales como los divulgados en el documento WO 03/000249; (18) inhibidores de GSK 3 β /GSK 3 tales como 4-[2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorofenil-1H-imidazol-5-il)]piridina, CT21022, CT20026, CT-98023, SB-216763, SB410111, SB-675236, CP-70949, XD4241 y los compuestos divulgados en los documentos WO 03/037869, 03/03877, 03/037891, 03/024447, 05/000192, 05/019218 y similares; (19) inhibidores de la glucógeno fosforilasa (HGLPa), tales como AVE 5688, PSN 357, GPI-879, los 45 divulgados en los documentos WO 03/037864, WO 03/091213, WO 04/092158, WO 05/013975, WO 05/013981, US 2004/0220229 y JP 2004-196702, y similares; (20) promotores del consumo de ATP tales como los divulgados en el documento WO 03/007990; (21) combinaciones fijas de agonistas de PPAR γ y metformina, tales como AVANDAMET; (22) agonistas de PPAR pan tales como GSK 677954; (23) GPR40 (receptor 40 acoplado a proteína G) también llamado SNORF 55 tal como BG 700, y los divulgados en los documentos WO 04/041266, 04/022551, 03/099793; (24) GPR119 (receptor 119 acoplado a proteína G, también llamado RUP3; SNORF 25) tal como RUP3, HGPRBMY26, PFI 007, SNORF 25; (25) antagonistas del receptor 2B de adenosina tales como ATL-618, AT1-802, E3080 y similares; (26) inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa tales como ST 1327 y ST 1326, y similares; (27) inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa tales como CS-917, MB7803 y similares; (28) antagonistas del glucagón tales como AT77077, BAY 694326, GW 4123X, NN2501 y los 55 divulgados en los documentos WO 03/064404, WO 05/00781, US 2004/0209928, US 2004/029943 y similares; (30) inhibidores de glucosa-6-fosfata; (31) inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK); (32) inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK); (33) agonistas de RXR tales como MC1036, CS00018, JNJ 10166806 y los divulgados en los documentos WO 04/089916, US 6759546 y similares; (34) inhibidores de SGLT tales como AVE 2268, KGT 1251, T1095/RWJ 394718; (35) BLX-1002; (36) inhibidores de la alfa glucosidasa; (37) agonistas del receptor de glucagón; (38) activadores de la glucocinasa; (39) GIP-1; 40 secretagogos de insulina; 41) agonistas de GPR-40, tales como TAK-875, 1-óxido de 5-[4-(((1R)-4-[6-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilpiridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil]isotiazol-3-ol, 5-(4-((3-(2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)fenil)metoxi)fenil)iso, 1-óxido de 5-(4-((3-(2-metil-6-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-metilfenil)metoxi)fenil)isotiazol-3-ol y 1-óxido de 5-[4-[[3-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-dimetilfenil]fenil]metoxi]fenil]isotiazol-3-ol), y los divulgados en el documento WO 11/078371, 65 (b) agentes antilipídicos tales como (1) secuestrantes de ácidos biliares tales como, colestiramina,

colesevelem, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®; y Questran®, y similares; (2) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, rosuvastatina (ZD-4522), y otras estatinas, particularmente simvastatina; (3) inhibidores de la HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción de colesterol tales como FMVP4 (Forbes Medi-Tech), KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical), FM-VA12 (Forbes Medi-Tech), FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech), ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de estanol tales como tiqueside; y azetidinonas tales como ezetimibe, y los divulgados en el documento WO 04/005247 y similares; (5) inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimibe, eflucimibe, pactimibe (KY505), SMP 797 (Sumitomo), SM32504 (Sumitomo) y los divulgados en el documento WO 03/091216, y similares; (6) inhibidores de CETP tales como anacetrapib, JTT 705 (Japan Tobacco), torcetrapib, CP 532632, BAY63-2149 (Bayer), SC 591, SC 795 y similares; (7) inhibidores de la escualeno sintetasa; (8) antioxidantes tales como probucol y similares; (9) agonistas de PPAR α tales como beclofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno y gemfibrozilo, GW 7647, BM 170744 (Kowa), LY518674 (Lilly), GW590735 (GlaxoSmithkline), KRP-101 (Kyorin), DRF10945 (Dr. Reddy), NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche, ST1929 (Sigma Tau) MC3001/MC3004 (Maxo-Core Pharmaceuticals, gemcabeno calcio, otros derivados de ácido fólico, tales como Atromid®, Lipid® y Tricor®, y los divulgados en el documento US 6.548.538 y similares; (10) moduladores del receptor FXR tales como GW 4064 (GlaxoSmithkline), SR 103912, QRX401, LN-6691 (Lion Bioscience) y los divulgados en los documentos WO 02/064125, WO 04/045511, y similares; (11) moduladores del receptor LXR tales como GW 3965 (GlaxoSmithkline), T9013137, y XTCC₁79628 (X-Ceptor Therapeutics/Sanyo) y los divulgados en los documentos WO 03/031408, WO 03/063796, WO 04/072041, y similares; (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteína tales como niacina; (13) inhibidores del sistema de renina angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR δ , tales como los divulgados en el documento WO 03/024395; (15) inhibidores de la reabsorción de los ácidos biliares, tales como BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706 y similares; y secuestrantes de los ácidos biliares tales como colesevelam (WELCHOL/CHOLESTAGEL), colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado, (16) agonistas de PPAR δ tales como GW 501516 (Ligando, GSK), GW 590735, GW-0742 (GlaxoSmithkline), T659 (Amgen/Tularik), LY934 (Lilly), NNC610050 (Novo Nordisk) y los divulgados en los documentos WO97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493, WO 03/035603, WO 03/072100, WO 03/097607, WO 04/005253, WO 04/007439 y JP10237049, y similares; (17) inhibidores de la síntesis de triglicéridos; (18) inhibidores del transporte microsómico de triglicéridos (MTTP), tales como implitapida, LAB687, JTT130 (Japan Tobacco), CP346086 y los divulgados en el documento WO 03/072532 y similares; (19) moduladores de la transcripción; (20) inhibidores de la escualeno epoxidasa; (21) inductores del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL); (22) inhibidores de la agregación plaquetaria; (23) inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) agonistas del receptor de niacina, incluyendo agonistas del receptor de HM74A; (25) moduladores de PPAR tales como los divulgados en los documentos WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453; (26) cromo unido a niacina, como se divulga en el documento WO 03/039535; (27) derivados de ácido sustituidos divulgados en el documento WO 03/040114; (28) HDL infundido tal como LUV/ETC-588 (Pfizer), APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer), ETC-642 (Pfizer), ISIS301012, D4F (Bruin Pharma), ApoA1 trimérica sintética, Bioral Apo A1 dirigido a macrófagos espumosos, y similares; (29) inhibidores de IBAT tales como BARI143/HMR145A/HMR1453 (Sanofi-Aventis, PHA384640E (Pfizer), S8921 (Shionogi) AZD7806 (AstrZeneca), AK105 (Asah Kasei) y similares; (30) inhibidores de Lp-PLA2 tales como SB480848 (GlaxoSmithkline), 659032 (GlaxoSmithkline), 677116 (GlaxoSmithkline) y similares; (31) otros agentes que afectan a la composición lipídica, incluyendo ETC1001/ESP31015 (Pfizer), ESP-55016 (Pfizer), AG11067 (AtheroGenics), AC3056 (Amylin), AZD4619 (AstrZeneca); y

(c) agentes antihipertensivos tales como (1) diuréticos, tales como tiazidas, incluyendo clortalidona, clortiazida, diclorofenamida, hidroflumetiazida, indapamida e hidroclorotiazida; diuréticos del asa, tales como bumetanida, ácido etacrínico, furosemida y torsemida; agentes ahorradores de potasio, tales como amilorida y triamtereno; y antagonistas de la aldosterona, tales como espironolactona, epirenona y similares; (2) bloqueantes beta-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol y timolol, y similares; (3) bloqueantes de los canales de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridilo, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamilo, isradipina, lacidipina, lemdipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodepina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina y verapamilo, y similares; (4) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazeprilo; captoprilo; cilazapril; delapril; enalapril; fosinopril; imidapril; losinopril; moexipril; quinapril; quinaprilat; ramipril; perindopril; perindoprilat; quianipril; espirapril; tenocapril; trandolapril y zofenopril, y similares; (5) inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como omapatrilat, cadoxatril y ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030 y similares; (6) antagonistas de endotelina tales como tezoseptano, A308165 e YM62899, y similares; (7) vasodilatadores tales como hidralazina, clonidina, minoxidilo y alcohol nicotínico, ácido nicotínico o sal del mismo, y similares; (8) agonistas del receptor de angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, prazosartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y EXP-3137, FI6828K y RNH₆270, y similares; (9) bloqueantes α/β -adrenérgicos como nipradilol, arotinolo y amosulalol, y similares; (10) bloqueantes alfa 1, tales como terazosina, urapidilo, prazosina, bunazosina, trimazosina, doxazosina, naftopidilo, indoramina, WHIP 164 y XEN010, y similares; (11) agonistas alfa 2 tales como lofexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina y guanobenz, y

similares; (12) inhibidores de la aldosterona y similares; (13) inhibidores de la unión a angiotensinógeno-2 tales como los divulgados en el documento WO 03/030833; y

(d) agentes antiobesidad, tales como (1) inhibidores del transportador 5HT (serotonina), tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina e imipramina, y los divulgados en el documento WO 03/00663, así como inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina tales como sibutramina (MERIDIA/REDUCTIL) e inhibidores de la captación de dopamina/inhibidores de la captación de norepinefrina tales como clorhidrato de radafaxina, 353162 (GlaxoSmithKline) y similares; (2) inhibidores del transportador de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (3) antagonistas/agonistas inversos de CB1 (receptor de cannabinoides-1), tales como taranabant, rimonabant (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), AVE1625 (Sanofi-Aventis), BAY 65-2520 (Bayer), SLV 319 (Solvay), SLV326 (Solvay), CP945598 (Pfizer), E-6776 (Esteve), 01691 (Organix), ORG14481 (Organon), VER24343 (Vernalis), NESS0327 (Univ. de Sassari/Univ. de Cagliari) y los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.532.237, 5.624.941, 6.028.084 y 6.509.367; y WO 96/33159, WO97/29079, WO98/31227, WO 98/33765, WO98/37061, WO98/41519, WO98/43635, WO98/43636, WO99/02499, WO00/10967, WO00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO 03/040107, WO 04/096763, WO 04/111039, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/013120, WO 05/000301, WO 05/016286, WO 05/066126 y EP-658546 y similares; (4) agonistas/antagonistas de grelina, tales como BVT81-97 (BioVitrum), RC1291 (Rejuvenon), SRD-04677 (Sumitomo), grelina no acilada (TheraTechnologies) y los divulgados en los documentos WO 01/87335, WO 02/08250, WO 05/012331, y similares; (5) antagonistas/agonistas inversos de H3 (histamina H3), tales como tioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech) y A331440, y los divulgados en el documento WO 02/15905; y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas del receptor de histamina H3 que contienen piperidina (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)) y derivados de proxifan (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) y moduladores del receptor de histamina H3 tales como los divulgados en los documentos WO 03/024928 y WO 03/024929; (6) antagonistas del receptor de la hormona 1 concentradora de melanina (MCH₂R), tales como T-226296 (Takeda), T71 (Takeda/Amgen), AMGN-608450, AMGN-503796 (Amgen), 856464 (GlaxoSmithKline), A224940 (Abbott), A798 (Abbott), ATC0175/AR224349 (Arena Pharmaceuticals), GW803430 (GlaxoSmithKline), NBI-1A (Neurocrine Biosciences), NGX-1 (Neurogen), SNP-7941 (Synaptic), SNAP9847 (Synaptic), T-226293 (Schering Plough), TPI-1361-17 (Saitama Medical School/Universidad de California Irvine) y los divulgados en los documentos WO 01/21169, WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480, WO 04/004611, WO 04/004726, WO 04/011438, WO 04/028459, WO 04/034702, WO 04/039764, WO 04/052848, WO 04/087680; y las solicitudes de patente japonesa n.º JP 13226269, JP 1437059, JP2004315511 y similares; (7) agonistas/antagonistas de MCH₂R (hormona 2R concentradora de melanina); (8) antagonistas de NPY1 (neuropéptido Y Y1), tales como BMS205749, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906 y GI-264879A; y los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6.001.836; y los documentos WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89528; (9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5), tales como 152804, S2367 (Shionogi), E-6999 (Esteve), GW-569180A, GW-594884A (GlaxoSmithKline), GW-587081X, GW-548118X; FR 235208; FR226928, FR240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, C-75 (Fasgen), LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, S2367 (Shionogi), JCF-104 y H409/22; y los compuestos divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 6.140.354, 6.191.160, 6.258.837, 6.313.298, 6.326.375, 6.329.395, 6.335.345, 6.337.332, 6.329.395 y 6.340.683; y los documentos EP-01010691, EP-01044970 y FR252384; y las publicaciones PCT n.º WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849, WO 03/028726, WO 05/014592, WO 05/01493; y Norman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000); (10) leptina, tal como leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y metionil leptina humana recombinante (Amgen); (11) derivados de leptina, tales como los divulgados en las patentes n.º 5.552.524; 5.552.523; 5.552.522; 5.521.283; y los documentos WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; y WO 96/23520; (12) antagonistas opioides, tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona y naltrexona; y los divulgados en el documento WO 00/21509; (13) antagonistas de orexina, tales como SB-334867-A (GlaxoSmithKline); y los divulgados en los documentos WO 01/96302, 01/68609, 02/44172, 02/51232, 02/51838, 02/089800, 02/090355, 03/023561, 03/032991, 03/037847, 04/004733, 04/026866, 04/041791, 04/085403 y similares; (14) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina de subtipo 3); (15) agonistas de CCK-A (colecistocinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623, PD170292, PD 149164, SR146131, SR125180, butabindida y los divulgados en el documento US 5.739.106; (16) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo);

butabindida; y PD170292, PD 149164 (Pfizer); (17) derivados de CNTF, tales como axokine (Regeneron); y los divulgados en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128 y WO 99/43813; (18) agonistas de GHS (receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento), tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424391, L-692429 y L-163255, y los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6358951, las solicitudes de patente de Estados Unidos n.º 2002/049196 y 2002/022637; y los documentos WO 01/56592 y WO 02/32888; (19) agonistas de 5HT_{2c} (receptor 2c de serotonina), tales como APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals), ATH88651 (Athersys), ATH88740 (Athersys), BVT933 (Biovitrum/GSK), DPCA37215 (BMS), IK264; LY448100 (Lilly), PNU 22394; WAY 470 (Wyeth), WAY629 (Wyeth), WAY161503 (Biovitrum), R-1065, VR1065 (Vernalis/Roche) YM 348; y los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 3.914.250; y las publicaciones PCT 01/66548, 02/36596, 02/48124, 02/10169, 02/44152; 02/51844, 02/40456, 02/40457, 03/057698, 05/000849 y similares; (20) agonistas de Mc3r (receptor 3 de melanocortina); (21) agonistas de Mc4r (receptor 4 de melanocortina), tales como CHIR86036 (Chiron), CHIR915 (Chiron); ME-10142 (Melacure), ME-10145 (Melacure), HS-131 (Melacure), NBI72432 (Neurocrine Biosciences), NNC 70-619 (Novo Nordisk), TTP2435 (Transtech) y los divulgados en las publicaciones PCT WO 99/64002, 00/74679, 01/991752, 01/0125192, 01/52880, 01/74844, 01/70708, 01/70337, 01/91752, 01/010842, 02/059095, 02/059107, 02/059108, 02/059117, 02/062766, 02/069095, 02/12166, 02/11715, 02/12178, 02/15909, 02/38544, 02/068387, 02/068388, 02/067869, 02/081430, 03/06604, 03/007949, 03/009847, 03/009850, 03/013509, 03/031410, 03/094918, 04/028453, 04/048345, 04/050610, 04/075823, 04/083208, 04/089951, 05/000339 y los documentos EP 1460069 y US 2005049269 y JP2005042839, y similares; (22) inhibidores de la recaptación de monoamina, tales como sibutratmina (Meridia®/Reductil®) y sales de la misma, y los compuestos divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 4.746.680, 4.806.570 y 5.436.272, y la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2002/0006964, y los documentos WO 01/27068 y WO 01/62341; (23) inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como dexfenfluramina, fluoxetina y los de la patente de Estados Unidos n.º 6.365.633 y los documentos WO 01/27060 y WO 01/162341; (24) agonistas de GLP-1 (péptido 1 de tipo glucagón); (25) topiramato (Topimax®); (26) compuestos fitofarmacológico 57 (CP 644673); (27) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (28) agonistas β 3 (receptor 3 beta adrenérgico), tales como rafebergron/AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals), GW 427353 (clorhidrato de solabegron), trecadrina, Zeneca D7114, N-5984 (Nissin Kyorin), LY-377604 (Lilly), KT07924 (Kissei), SR 59119A y los divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.705.515, US 5.451.677; y los documentos WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526, WO98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953, WO 03/037881, WO 04/108674, y similares; (29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (31) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa), tales como cerulenina y C75; (32) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast, así como los descritos en los documentos WO 03/037432, WO 03/037899; (33) agonistas de la hormona tiroidea β , tales como KB-2611 (KaroBioBMS) y los divulgados en el documento WO 02/15845; y la solicitud de patente japonesa n.º JP 2000256190; (34) activadores de UCP-1 (proteína 1 sin acoplamiento), 2 o 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naphtalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB) y ácido retinoico; y los divulgados en el documento WO 99/00123; (35) acil-estrógenos, tales como oleoil-estrona, divulgada en del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (36) antagonistas del receptor de glucocorticoides, tales como CP472555 (Pfizer), KB 3305 y los divulgados en los documentos WO 04/000869, WO 04/075864, y similares; (37) inhibidores de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxí esteroide deshidrogenasa de tipo 1), tales como BVT 3498 (AMG 331), BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etiltio)-4H-1,2,4-triazol, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-decahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a][11]anuleno y los compuestos divulgados en los documentos WO 01/90091, 01/90090, 01/90092, 02/072084, 04/011410, 04/033427, 04/041264, 04/027047, 04/056744, 04/065351, 04/089415, 04/037251 y similares; (38) inhibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); (39) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, sitagliptina (Januvia), saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP728, LAF237 (vildagliptina), P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, GSK 823093, E 3024, SYR 322, TS021, SSR 162369, GRC 8200, K579, NN7201, CR 14023, PHX 1004, PHX 1149, PT-630, SK-0403; y los compuestos divulgados en los documentos WO 02/083128, WO 02/062764, WO 02/14271, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/005766, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/037327, WO 04/041795, WO 04/071454, WO 04/0214870, WO 04/041273, WO 04/041820, WO 04/050658, WO 04/046106, WO 04/067509, WO 04/048532, WO 04/099185, WO 04/108730, WO 05/009956, WO 04/09806, WO 05/023762, US 2005/043292 y EP 1 258 476; (40) inhibidores de lipasa, tales como tetrahidrolipstatina (orlistat/XENICAL), ATL962 (Alizyme/Takeda), GT389255 (Genzyme/Peptimmune) Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, teasaponina y fosfato de dietilumbeliferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B y RHC 80267, y los divulgados en los documentos WO 01/77094, WO 04/111004 y las patentes de Estados Unidos n.º 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405.644, 4.189.438 y 4.242.453, y similares; (41) inhibidores del transportador de ácidos grasos; (42) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (43) inhibidores del transportador de glucosa; y (44) inhibidores del transportador de fosfato; (45) compuestos bicíclicos anorexígenos tales como 1426 (Aventis) y 1954 (Aventis), y los compuestos divulgados en los documentos WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747 y WO 03/015769; (46) agonistas del

péptido YY y PYY tales como PYY336 (Nastech/Merck), AC162352 (IC Innovations/Curis/Amylin), TM30335/TM30338 (7TM Pharma), PYY336 (Emisphere Technologies), péptido pegilado YY3-36, los divulgados en los documentos WO 03/026591, 04/089279 y similares; (47) moduladores del metabolismo de los lípidos tales como ácido maslínico, eritrodiol, ácido ursólico uvaol, ácido betulínico, betulina y similares y compuestos divulgados en el documento WO 03/011267; (48) moduladores del factor de transcripción tales como los divulgados en el documento WO 03/026576; (49) moduladores de Mc5r (receptor 5 de melanocortina), tales como los divulgados en los documentos WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041 y similares; (50) factor neurotrópico derivado cerebral (BDNF), (51) moduladores de Mc1r (receptor 1 de melanocortina) tales como LK-184 (Proctor & Gamble), y similares; (52) antagonistas de 5HT6 tales como BVT74316 (BioVitrum), BVT5182c (BioVitrum), E-6795 (Esteve), E-6814 (Esteve), SB399885 (GlaxoSmithkline), SB271046 (GlaxoSmithkline), RO-046790 (Roche) y similares; (53) proteína 4 de transporte de ácidos grasos (FATP4); (54) inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tales como CP640186, CP610431, CP640188 (Pfizer); (55) fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento tales como AOD9604 (Monash Univ/Metabolic Pharmaceuticals) y similares; (56) oxintomodulina; (57) antagonistas del receptor de neuropéptido FF tales como los divulgados en el documento WO 04/083218 y similares; (58) agonistas de amilina tales como simlina/pramlintida/AC137 (Amylin); (59) extractos de Hoodia y trichocaulon; (60) BVT74713 y otros supresores del apetito de lípidos en el intestino; (61) agonistas de dopamina tales como bupropión (WELLBUTRIN/GlaxoSmithkline); (62) zonisamida (ZONEGRAN/Dainippon/Elan) y similares; y (e) agentes anorexígenos adecuados para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, fufurilmetilanfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una clase particularmente adecuada de agentes anorexígenos son los derivados halogenados de anfetamina, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados halogenados de anfetamina particulares de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fenfluramina y dexfenfluramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: simvastatina, mevastatina, ezetimiba, atorvastatina, sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa, topiramato, naltrexona, bupropion, fentermina, y losartán, losartán con hidroclorotiazida. Los antagonistas/agonistas inversos de CB1 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: los descritos en el documento WO03/077847, que incluye: N-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1 (S)-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; así como los del documento WO05/000809, que incluye los siguientes: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilideno}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo, 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-(S)-(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(SH4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo y 5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)tiofeno-3-carbonitrilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; así como: 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-[(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-cianofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil){3-[(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil}-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol, 3-[(4-clorofenil){3-[(2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(4-clorofenil){3-[(2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil){3-[(2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil){3-[(2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 5-(3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{4-clorofenil}metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil){3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil){3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil){3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-

(1-((S)-(4-clorofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil](4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil](4-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-clorofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-clorofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-[3-((S)-(4-clorofenil)[3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il]metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 5-[3-((S)-(4-clorofenil)[3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il]metil]fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 4-((S)-3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il][3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-benzonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antagonistas de NPY5 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, 3-oxo-N-(7-trifluorometilpirido [3,2-b]piridin-2-il)espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, trans-3'-oxo-N-(5-fenil-2-pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-4-pirazolil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-3-pirazolil)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Los inhibidores de ACC-1/2 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)metilo; ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico; 1'-(8-metoxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y 1'-[(4-etoxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos. Los compuestos antagonistas de MCH₁R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1-{4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}-4-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-{4-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 1-{4-(azetidín-3-iloxi)fenil}-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-propilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona y 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(2S)-1-etilazetidín-2-il]metoxi}fenil}piridin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores DP-IV específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención se seleccionan entre Januvia, 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina. En particular, el compuesto de fórmula I se combina de manera favorable con 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los antagonistas/agonistas inversos específicos de H₃ (histamina H₃) de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: los descritos en el documento WO05/077905, que incluyen: 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[2,3-d]-pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-etil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metil-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-5-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-5-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-7-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-8-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-2-etilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(3-1-piperidinil)propoxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(3-1-pirrolidinil)propoxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2,5-dimetil-3-{4-[(3-1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[(3-1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 5-fluoro-2-metil-3-{4-[(3-1-piperidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(3-1-piperidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 5-metoxi-2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 7-metoxi-2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 5-fluoro-2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(2S)-2-

metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agonistas de CCK1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: ácido 3-(4-([1-(3-etoxifenil)-2-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-([1-(3-etoxifenil)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-([1-(3-etoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-([1-(3-etoxifenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil)-1-naftoico; y ácido 3-(4-([1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil)-1-naftoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Los agonistas de MC4R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1) (5S)-1'-[[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]; 2) (5R)-1'-[[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]; 3) 2-(1'-[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropanonitrilo; 4) 1'-[[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]; 5) N-[(3R,4R)-3-((3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-4-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-N-metil-tetrahidro-2H-piran-4-amina; 6) 2-[3-cloro-1'-[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-ciclopentil]-carbonil]-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-il]-2-metil-propano-nitrilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los antagonistas del receptor de neuroquinin-1 (NK-1) adecuados pueden emplearse favorablemente con los activadores de AMP-quinasa de la presente invención. Los antagonistas del receptor NK-1 de uso en la presente invención se describen completamente en la técnica. Los antagonistas del receptor de neuroquinin-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: (±)-(2R3R,2S3S)-N-[[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2-fenilpiperidin-3-amina; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina; aperpitant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; y T2763; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto de fórmula estructural I que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno que se está tratando. Los métodos de tratamiento novedosos de esta invención son para trastornos conocidos por los expertos en la materia. El término "mamífero" incluye seres humanos y animales de compañía, tales como perros y gatos.

La relación en peso del compuesto de la Fórmula I al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la Fórmula I se combina con un inhibidor de DPIV, la relación en peso del compuesto de la Fórmula I al inhibidor de DPIV generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la Fórmula I y otros principios activos generalmente también se encontrarán dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se deberá usar una dosis eficaz de cada principio activo.

Los compuestos de fórmula estructural I de la presente invención puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas, Intermedios y Ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican con los siguientes ejemplos específicos. Además, usando los procedimientos descritos en la divulgación contenida en el presente documento, un experto ordinario en la materia puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán rápidamente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Los presentes compuestos generalmente se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos previamente en el presente documento. El uso de grupos protectores para las funcionalidades de amina y ácido carboxílico para facilitar la reacción deseada y minimizar las reacciones indeseadas está bien documentado. Las condiciones requeridas para retirar grupos protectores se encuentran en libros de texto estándar como Greene, T, and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991. CBZ y BOC son grupos protectores usados comúnmente en síntesis orgánica, y sus condiciones de eliminación son conocidas por los expertos en la materia. Todas las temperaturas son grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (EM) se midieron por espectroscopía de masas de iones de pulverización de electrones.

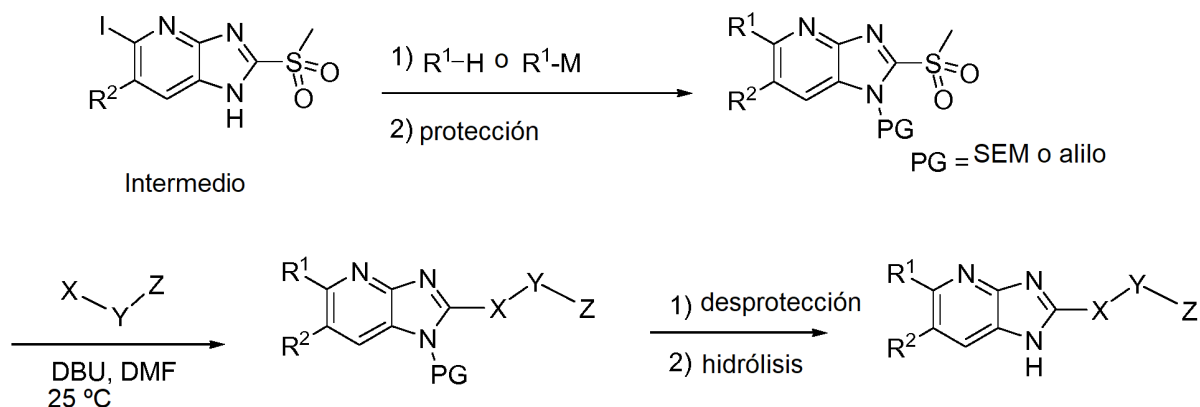
Las abreviaturas usadas en la descripción de la preparación de los compuestos de la presente invención: ACN es acetonitrilo; AcOH es ácido acético; C es carbono; CV es volumen de columna; DAST es trifluoruro de (dietilamino)azufre; DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL-H es hidruro de diisobutil aluminio; DCM es diclorometano; DIPEA es diisopropiletil amina; DMA es dimetil acetal; DME es 1,2-dimetoxietano; DMF es dimetil formamida; DMSO es dimetilsulfóxido; complejo dppf DCM es complejo 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno

diclorometano; Et₂O es éter dietílico; EtOAc es acetato de etilo; dppf es 1,1'-Bis(difenil-fosfino)ferroceno; EtOH es etanol; Et₃N es trietil amina; h es hora(s); HPLC es cromatografía líquida de alta presión; ISCO R_f es el R_f determinado mediante cromatografía líquida a media presión usando una columna Teledyne ISCO RediSep®; isomannido es 1,4:3,6-Di-anhidro-manitol; KOAc es acetato potásico; l es litro; CL/EM y CL-EM es cromatografía líquida/espectroscopía de masas; KOTMS es trimetilsilanolato potásico; LAH es hidruro de litio y aluminio; M es molar; ml y ml es mililitro; Me es metilo, MeCN es acetonitrilo; MeI es yoduro de metilo; MeMgBr es bromuro de metil magnesio; MeOH es metanol; MgBr es bromuro de magnesio; min es minutos; mmol es milimol(s); m-CPBA es ácido meta cloro per benzoico; MTBE es terc-butil metil éter; N es normal; NaOAc es acetato sódico; NBS es N-bromo succinamida; NIS es N-yodo succinamida; PPh₃ es trifenil fosfina; PhSiH es fenil silano; %p es porcentaje en peso; psi es libras por pulgada cuadrada; TA y ta es temperatura ambiente; Tr es tiempo de retención; Sal de Rochelle es tartrato de potasio sodio; SEM es 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEMC1 es cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo; TBAF es fluoruro de tetrabutil amonio; TMS es trimetilsililo; TFA es ácido trifluoro acético; y THF es tetrahidrofurano.

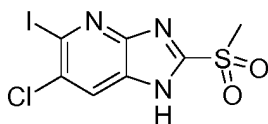
Las reacciones de microondas (MW) se realizaron con un único modo de funcionamiento Biotage Emrys Optimizer en viales de reacción cerrados herméticamente a la temperatura fija indicada mantenida constante durante el tiempo de reacción designado. Las purificaciones de cromatografía líquida a media presión (MPLC) se realizaron con columnas Teledyne ISCO RediSep® de fase normal preenvasados con gel de sílice de 35-60 micrómetros. El sistema CL-EM contenía un Applied Biosystems API150EX MS que funcionaba en un modo de ion positivo que recibía un caudal de 0,1 ml/min con un detector UV Shimadzu que recibía un caudal de 0,1 ml/min. A menos que se especifique, las condiciones CL fueron disolvente A = TFA al 0,03 % en acetonitrilo; disolvente B = TFA al 0,05 % en agua; caudal = 10 ml/min; columna: Chromolith Performance RP-18e, 100x4,6 mm; programa de gradiente: min (%B) 0 (95), 1,6 (5), 2,6 (5), 2,7 (95), 3,0 (95). A menos que se especifique, las RMN ¹H RMN se obtuvieron en DMSO-d₆ a 300 o 500 MHz y los espectros se registraron en unidades δ con CD₂HS(O)CD₃ (δ 2,504) como el estándar interno de la línea de referencia. Se realizaron microanálisis de C, H, N por Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, NJ.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos que pueden emplearse para la síntesis de los compuestos de fórmula estructural I descritos en esta invención. Todos los sustituyentes son como se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario. Pueden emplearse varias estrategias basadas en transformaciones sintéticas conocidas en la literatura de síntesis orgánica para la preparación de los compuestos del título de fórmula general I.

ESQUEMA GENERAL



INTERMEDIO 1



6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b] piridina

EtapA 5,6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina. A una solución de 5-cloro-3-nitropiridin-2-amina (16 g, 92 mmol) en AcOH (70 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (14,8 g 111 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 80 °C durante 3 h, se enfrió a ta, se diluyó con MeOH (30 ml) y se filtró. El residuo sólido se lavó con AcOH, agua y después se secó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para C₅H₃Cl₂N₃O₂ 208,0, observado m/e: 208,07 (M+H)⁺ (Tr 1,48/5 min).

EtapB 5-cloro-6-yodo-3-nitropiridin-2-amina. A una solución de 5,6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (15 g, 72,1 mmol)

en AcOH (70 ml) se le añadió yoduro sódico (43,2 g 149,9 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 hora, se enfrió a ta, se diluyó con agua (70 ml) y se filtró. El residuo sólido se lavó con agua, y después se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_5H_3ClIN_3O_2$ 299,45, observado m/e: 299,94 (M+H)⁺ (Tr 2,18/5 min).

Etapa C 5-cloro-6-yodopiridin-2,3-diamina. A una suspensión de 5-cloro-6-yodo-3-nitropiridin-2-amina (18,9 g, 63,1 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (57 g, 252 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 0,5 h. La rxn se calentó a ta y se trató con una suspensión de 150 ml de agua y 60 g de KF y se agitó durante 0,5 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de un lecho de 100 g de gel de sílice. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_5H_5ClIN_3$ 269,47, observado m/e: 269,99 (M+H)⁺ (Tr 1,35/5 min).

Etapa D 6-cloro-5-yodo-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-b] piridin-2-iona. Se añadió DMAP (15,4 g, 126 mmol) a una solución de THF (200 ml) de 5-cloro-6-yodopiridin-2,3-diamina (17 g, 63,1 mmol). Después, se añadió gota a gota tiofosgeno (4,9 ml, 63,1 mmol) mediante un embudo de adición en nitrógeno y se dejó agitar a ta durante 1 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y HCl 2 N (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_6H_3ClIN_3S$ 311,5, observado m/e: 311,91 (M+H)⁺ + (Tr 1,69/5 min).

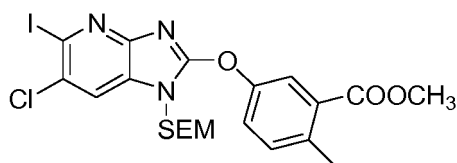
Etapa E 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b] piridina. Una suspensión de 6-cloro-5-yodo-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-b] piridin-2-iona (11,0 g, 35,3 mmol) y KOH (2,38 g, 42,4 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a ta durante 0,5 h. Después, se añadió yodometano (2,2 ml, 35,3 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. El etanol se retiró al vacío y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y HCl 2 N (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de un lecho de 100 g de gel de sílice y se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_7H_5ClIN_3S$ 325,56, observado m/e: 325,88 (M+H)⁺ + (Tr 2,05/5 min). Etapa F 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Se añadió Oxone (20,8 g, 33,8 mmol) a una suspensión de acetonitrilo (100 ml)/agua (100 ml) de 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b] piridina (5,0 g, 15,4 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 18 h a ta. La suspensión se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y bisulfato sódico saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. La solubilidad impide la purificación y esto se usó tal cual. CL-EM: calculado para $C_7H_5ClIN_3O_2S$ 357,56, observado m/e: 357,07 (M+H)⁺ (Tr 1,36/4 min) RMN ¹H δ (ppm)(DMSO-d₆): 8,44 (1H, s), 3,53 (3 H, s).

INTERMEDIO 2



6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-imidazo[4,5-b]piridina Se añadió SEM-Cl (2,48 ml, 14 mmol) a una solución de THF (100 ml) del Intermedio 1 (5,0 g, 14 mmol) y trietilamina (2,92 ml, 21 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a ta durante 30 min. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho de Biotage™ 100G SNAP y empleando un gradiente lineal: EtOAc al 0-20 %/hexano y después EtOAc al 20-100 %/hexano; proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite transparente. CL-EM: calculado para $C_{13}H_{19}ClIN_3O_3SSi$ 487,8, observado m/e: 428,9 (M+H)⁺ (Tr 2,54/4 min).

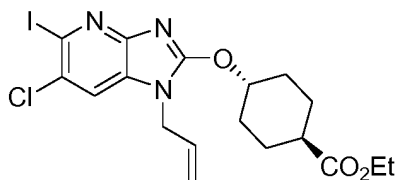
INTERMEDIO 3



5-[(6-cloro-5-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]-2-metil-benzoato de metilo. Se añadió carbonato de cesio (2,67 g, 8,2 mmol) a una solución de DMA (10 ml) del Intermedio 2 (1,6 g, 3,28 mmol) y 5-hidroxi-

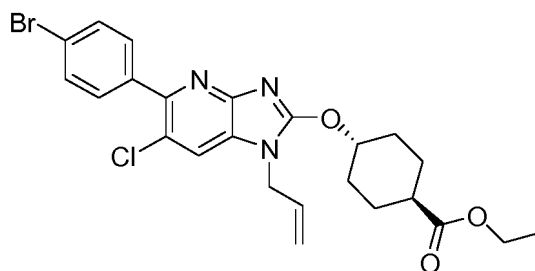
2-metilbenzoato de metilo (0,82 g, 4,92 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 15 min, después se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho de Biotage™ 100G SNAP y empleando un gradiente lineal: EtOAc al 0-100 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{21}H_{25}ClN_3O_4Si$ 573,89, observado m/e: 573,93 (M+H) + (Tr 2,92/4 min).

INTERMEDIO 4



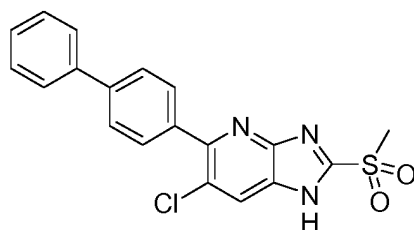
trans-4-[(6-cloro-5-yodo-1-{prop-2-en-1-il}-1H imidazo [4,5-b] piridin-2-il] oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo. Se añadió hidruro sódico (475 mg, 19,8 mmol) a una solución de DMF del Intermedio 1 (5,9 g, 16,5 mmol) y bromuro de alilo (1,7 ml, 19,8 mmol) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h. Después, la reacción se trató secuencialmente con etil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato (10,64 ml, 66 mmol) y DBU (9,95 ml, 66 mmol). La reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho de Biotage™ de 100 g SNAP y empleando un gradiente: EtOAc al 0-20 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que se solidificó después de una noche secándose al vacío. CL-EM: calculado para $C_{18}H_{21}ClN_3O_3$ 489,7, observado: m/e: 489,9 (M+H) + (Tr 2,75/4 min).

INTERMEDIO 5



trans-4-[(5-(4-bromofenil)-6-cloro-1-{prop-2-en-1-il}-1H imidazo [4,5-b] piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (183 mg, 0,22 mmol) a una solución de DMSO (5 ml) del Intermedio 4 (550 mg, 1,12 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (271 mg, 1,35 mmol) y carbonato de cesio (1,1 g, 3,37 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h, después se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho de Biotage™ 50G SNAP y empleando un gradiente lineal: EtOAc al 0-100 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{24}H_{25}BrClN_3O_3$ 518,8, observado m/e: 520,3 (M+H) + (Tr 1,4/2 min).

INTERMEDIO 6

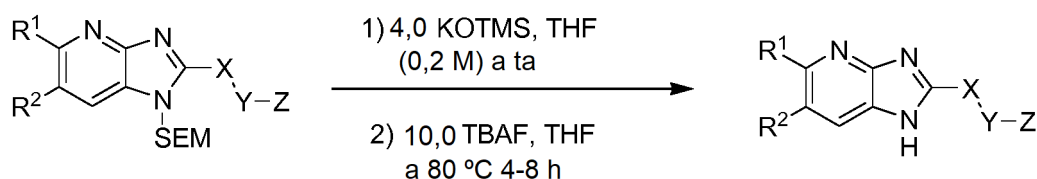
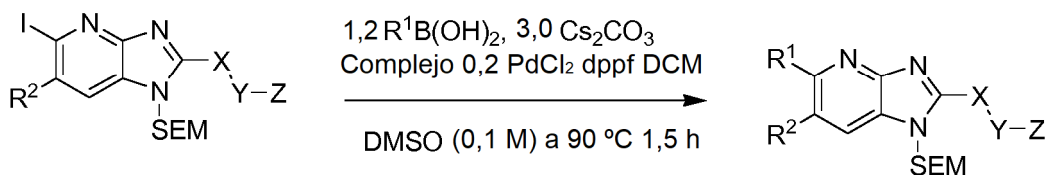
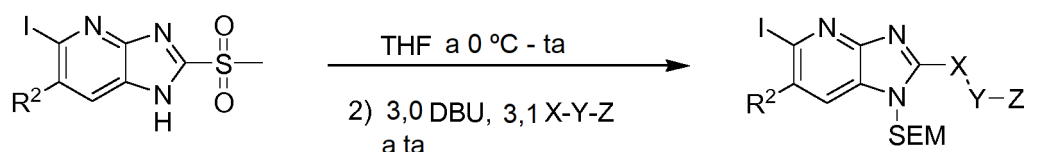


5-(bifenil-4-il)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

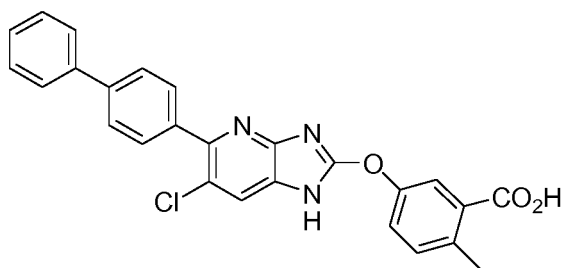
Se disolvieron el Intermedio 1 (50 g, 140 mmol), ácido 4-bifenilborónico (33,2 g, 168 mmol) y fosfato tripotásico (89 g, 212,3 mmol) en THF (500 ml) y agua (50 ml), después se roció con N_2 durante 20 min. Una solución de acetato de paladio (3,14 g, 14,0 mmol) y n-butildiamantilfosfina (Catacxium A, 10 g, 28 mmol) en THF (30 ml) se roció con N_2 durante 20 minutos, y después se añadió a la mezcla del Intermedio 1, ácido y base bifenilborónico. La reacción se

calentó a 45 °C durante 18 h. Una alícuota adicional de acetato de paladio (3,14 g, 14,0 mmol) y n-butildiamantilfosfina (Catacxium A, 10 g, 28 mmol) en THF (30 ml) se roció con N₂ durante 20 minutos y se añadió a la mezcla de reacción. Después de 24 h a 45 °C, la reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se concentró y se trituró con THF/MTBE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. CL-EM: calculado para C₁₉H₁₄ClN₃O₂S 383,05; observado m/e: 383,9 (M+H)⁺ (Tr 2,01/4 min).

ESQUEMA 1

1) 1,05 Sem-Cl 1,3 Et₃N

Ejemplo 1



ácido 5-[[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-H imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2-metilbenzoico.

Etapa A. Se añadió un complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (142 mg, 0,17 mmol) a una solución de dioxano (1,8 ml)/agua (0,2 ml) del Intermedio 3 (200 mg, 0,35 mmol), ácido 4-bifenilborónico (104 mg, 0,52 mmol) e hidróxido de litio (20 mg, 0,87 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 80 °C durante 20 min, después se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho de Biotage™ 10G SNAP y empleando un gradiente lineal: EtOAc al 0-100 %/hexano proporcionó 5-[[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1 H imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₃₃H₃₄ClN₃O₄Si 600,18, observado m/e: 600,93 (M+H)⁺ + (Tr 3,2/4 min).

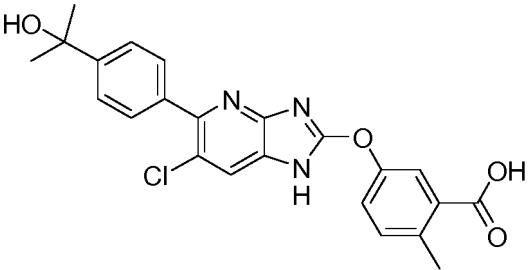
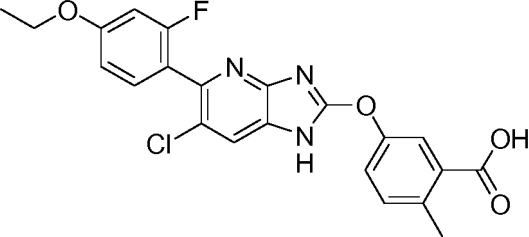
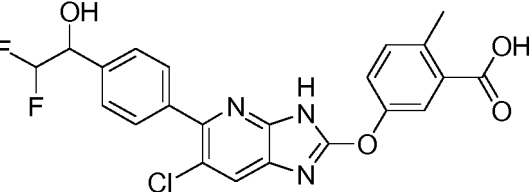
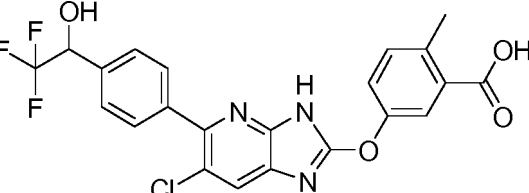
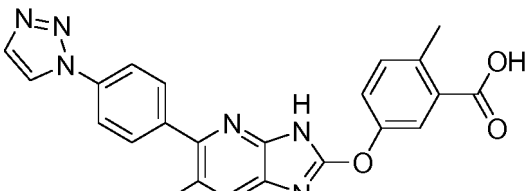
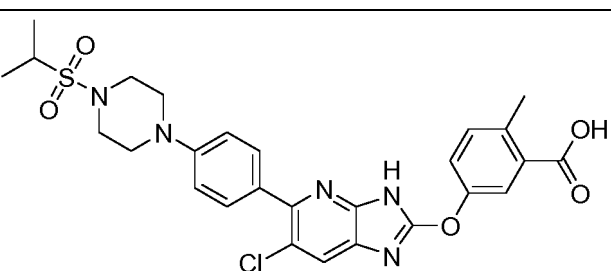
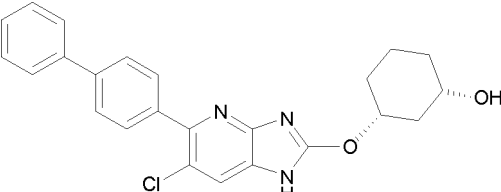
Etapa B. Una solución de ácido fórmico (2,7 ml, 70,4 mmol) de 5-[[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi]-2-metilbenzoato de metilo (140 mg, 0,23 mmol) y bisulfato potásico saturado (0,27 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró para dar 5-[[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi]-2-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para C₂₇H₂₀ClN₃O₃ 469,89, observado m/e: 470,2 (M+H)⁺ (Tr 2,3/4 min).

Etapa C. Se añadió KOH 2 N (1,1 ml, 2,2 mmol) a una solución de metanol (10 ml) de 5-[[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi]-2-metilbenzoato de metilo (104 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho de Biotage™ 10G SNAP y empleando un gradiente: EtOAc al 0-100 /hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₆H₁₈ClN₃O₃ 455,89, observado m/e: 456,2 (M+H)⁺ (Tr 2,0/4 min). RMN ¹H δ (ppm)(DMSO-d₆): 8,00 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,79-7,69 (7H, m), 7,48 (2 H, m), 7,38 (2 H, m), 2,56 (3 H, s).

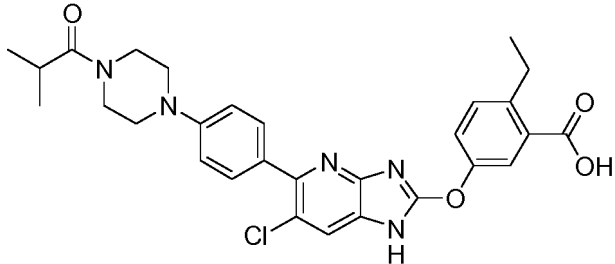
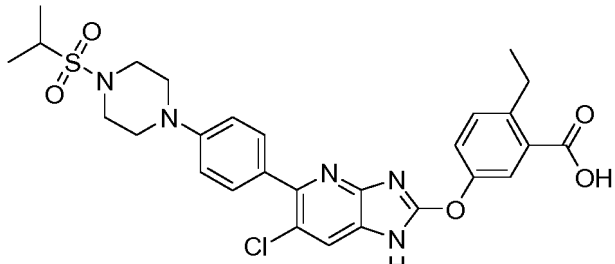
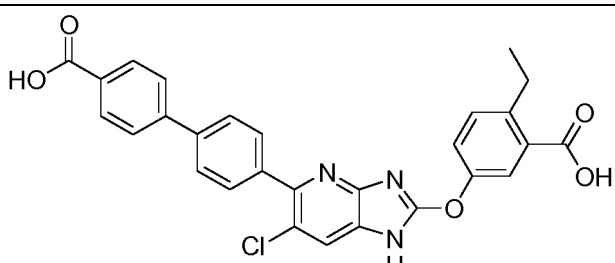
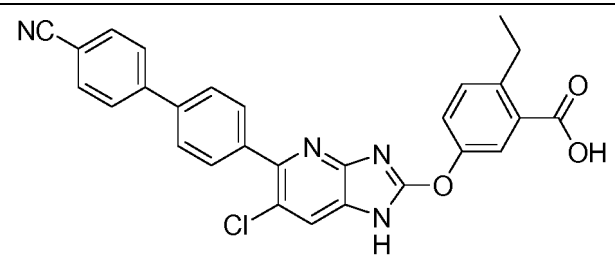
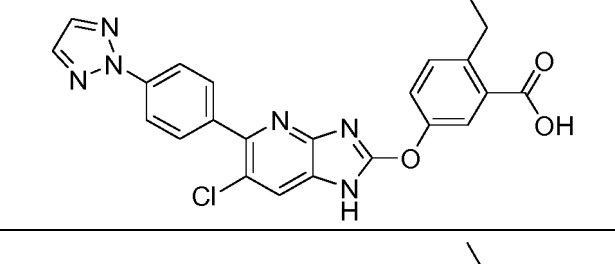
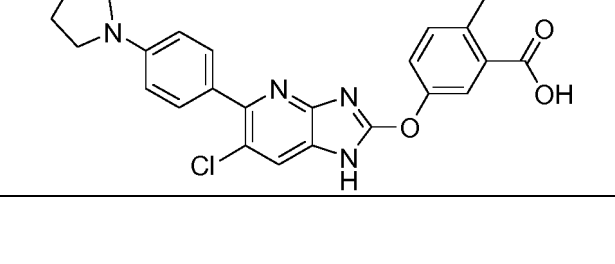
10

Tabla 1. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1.

Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
2		419,93
3		448,13
4		464,1
5		404,05
6		534,09

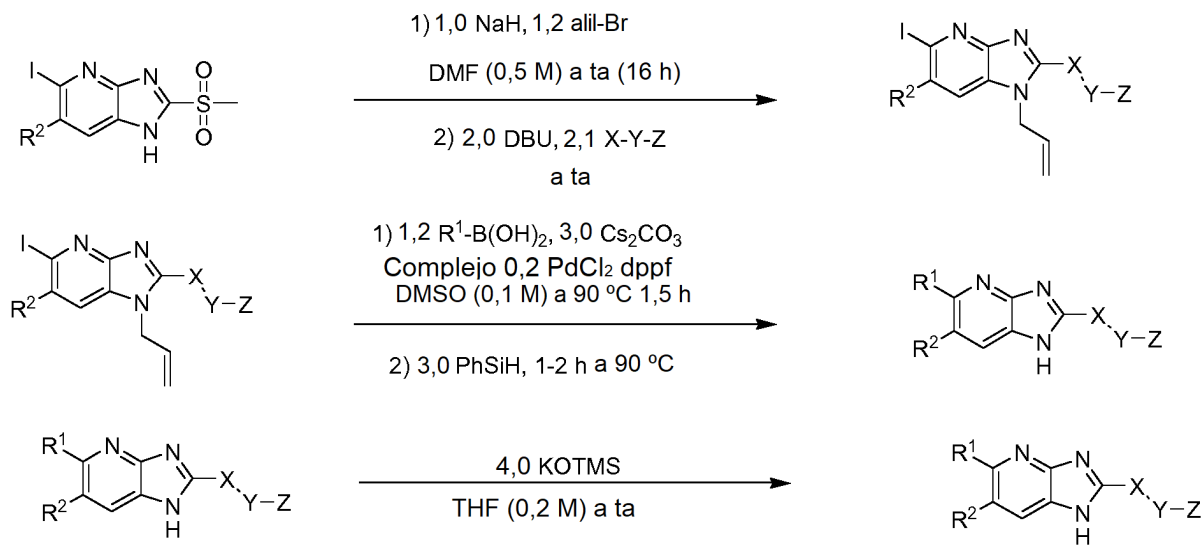
7		437,92
8		441,83
9		460,0
10		478,0
11		447,1
12		570,2
13		420,25

14		448,31
15		534,11
16		421,05
17		447,12
18		481,19
19		463,12
20		470,02
21		485,95

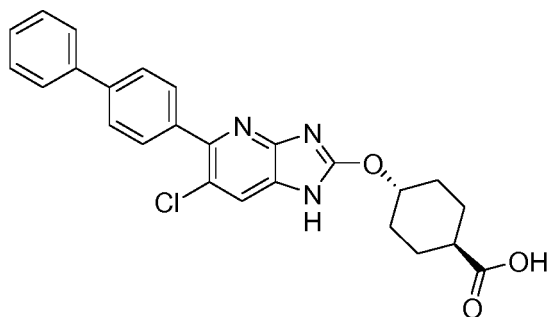
22		548,01
23		584,06
24		514,04
25		494,88
26		461,05
27		463,09

28		447,03
----	--	--------

ESQUEMA 2



5 Ejemplo 29

Ácido trans-4-[(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1Himidazo[4,5-b] piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxílico

10

Etapa A. trans-4-[(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1Himidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinofenil)ferroceno-paladio (II) diclorometano (1,0 g, 1,22 mmol) a una solución de DMSO (50 ml) del Intermedio 4 (3,0 g, 6,13 mmol), ácido 4-bifenilborónico (1,46 g, 7,35 mmol) y carbonato de cesio (1,99 g, 18,4 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió fenilsilano (2,27 ml, 18,4 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se vertió en ácido cítrico acuoso al 10 % (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho de Biotage™ 100G SNAP y empleando un gradiente lineal: acetato de etilo al 0-100 %/hexano proporcionó trans-4-[(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il) oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₇H₂₆ClN₃O₃ 475,9, observado m/e: 476,4 (M+H)⁺ (Tr 1,5/2 min).

15

20

Etapa B. Se añadió trimetilsilanolato potásico (1,48 g, 11,5 mmol) a una solución de THF (10 ml) de trans-4-[(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1Himidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo (2,5 g, 5,25 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró aclarándose con THF (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y después se trituraron con acetonitrilo (50 ml) para

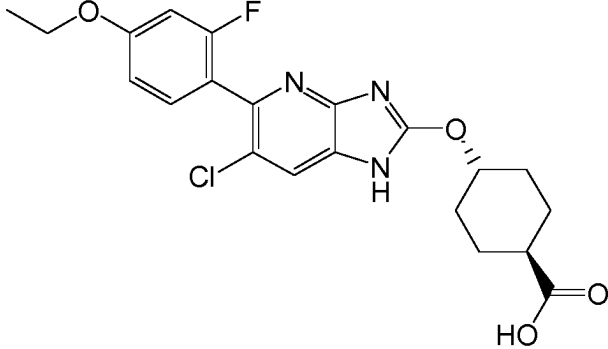
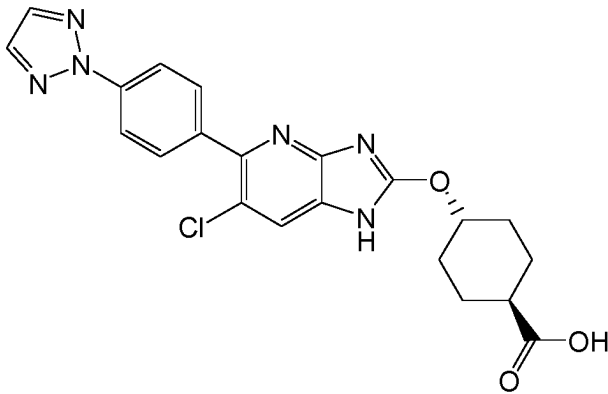
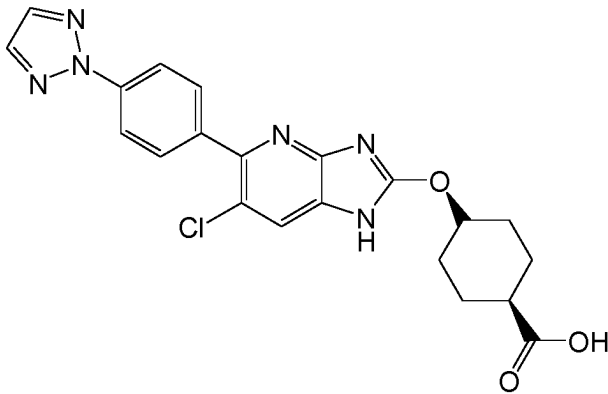
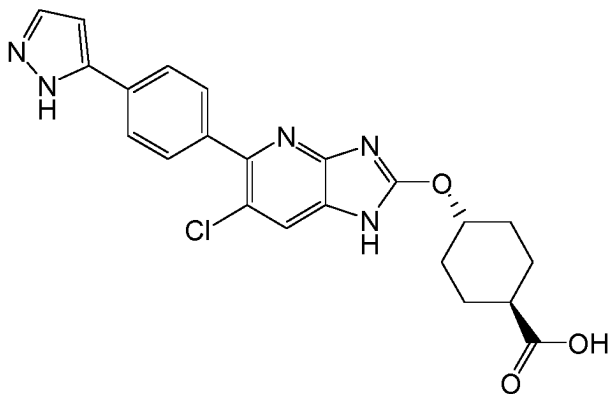
25

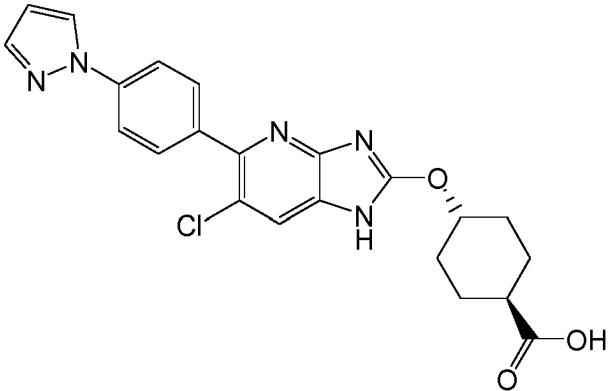
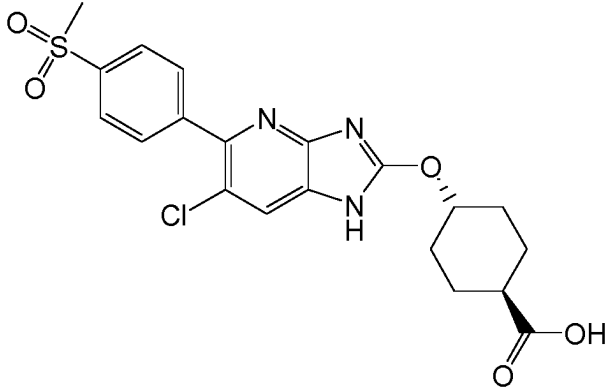
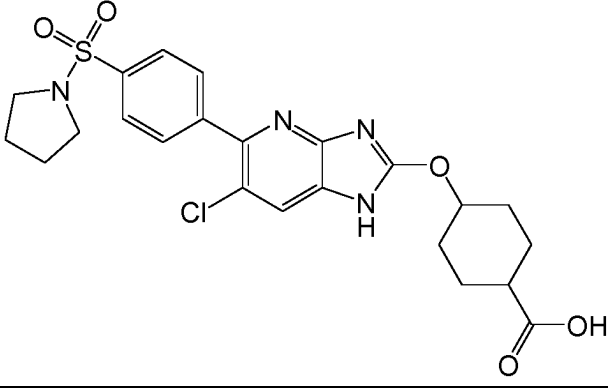
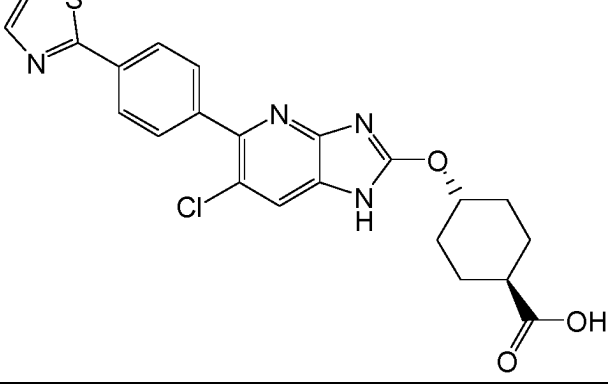
proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ 447,9, observado m/e: 448,4 ($M+H$)⁺ (Tr 1,15/2 min). RMN 1H δ (ppm)(DMSO- d_6): 7,91 (1H, s), 7,78-7,71 (6 H, m), 7,49 (2 H, t, J = 7,60 Hz), 7,39 (1 H, t, J = 7,38 Hz), 5,02-4,95 (1 H, m), 2,35-2,27 (1 H, m), 2,24 (2 H, m), 1,99 (2 H, m), 1,57-1,46 (4 H, m).

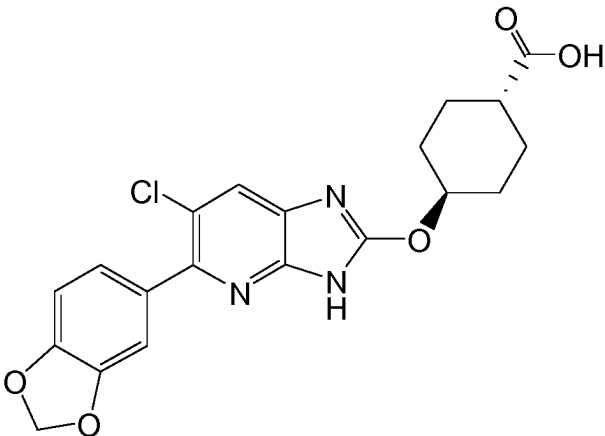
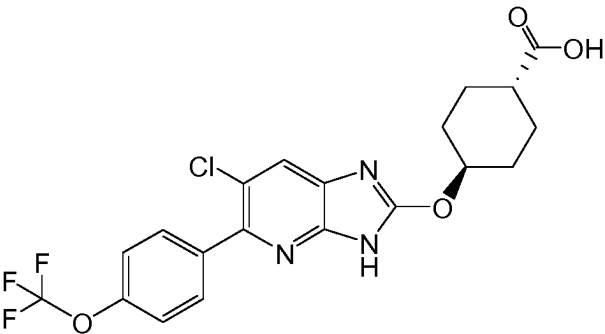
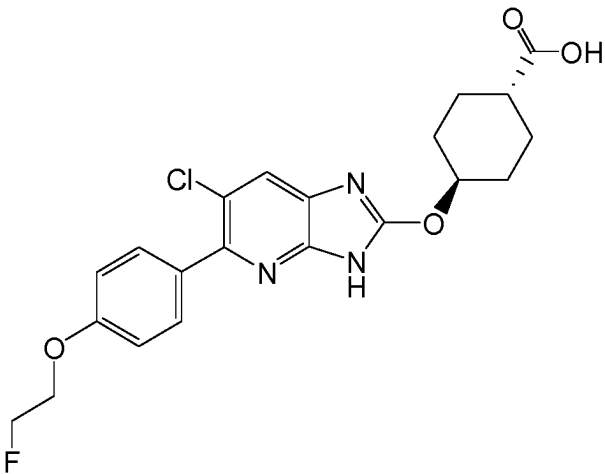
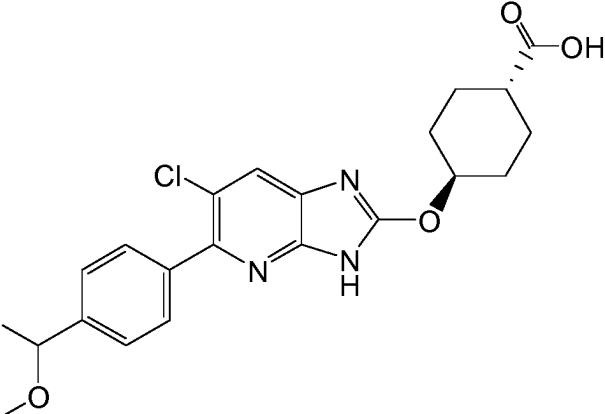
5

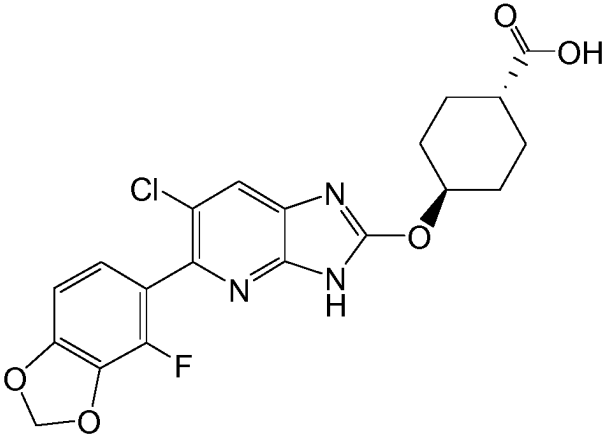
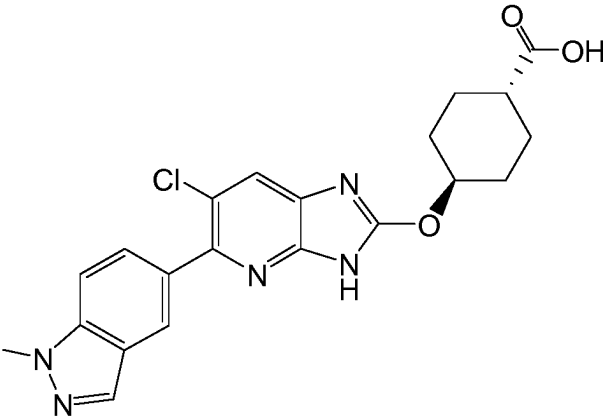
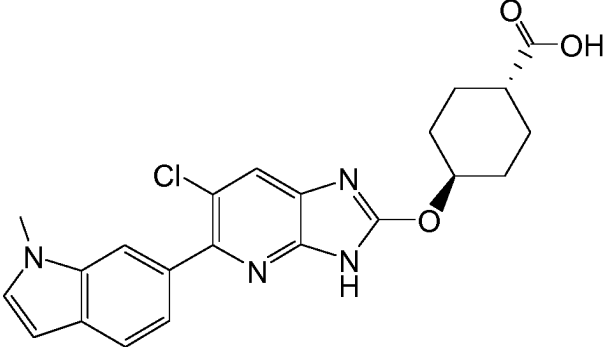
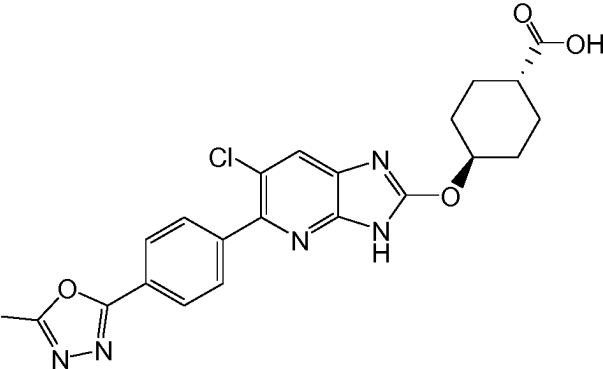
Tabla 2. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 29.

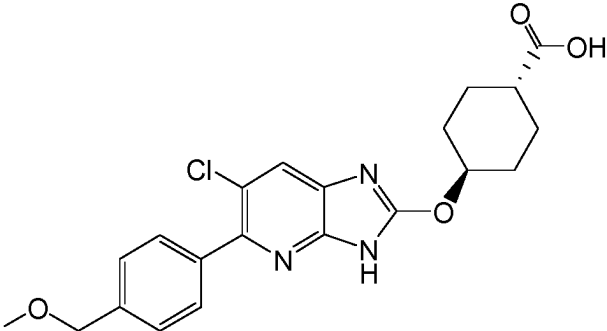
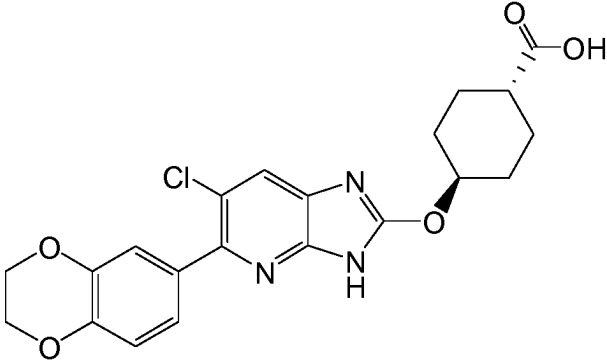
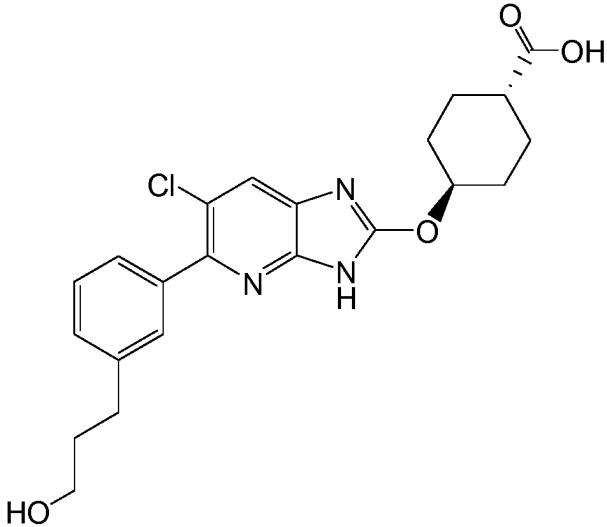
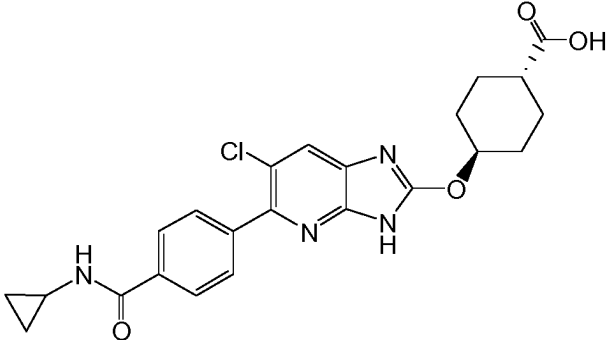
Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
30		441,15
31		448,3
32		425,9
33		412,1

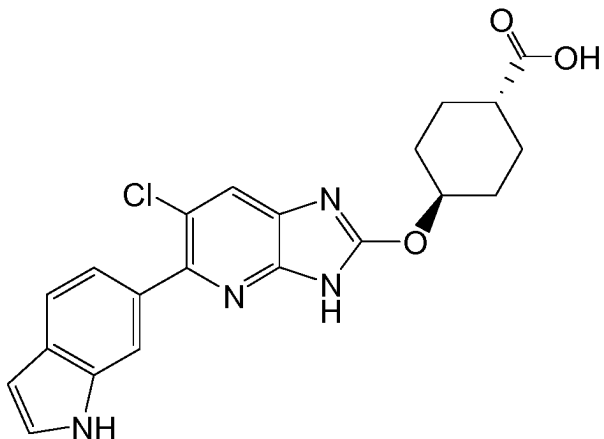
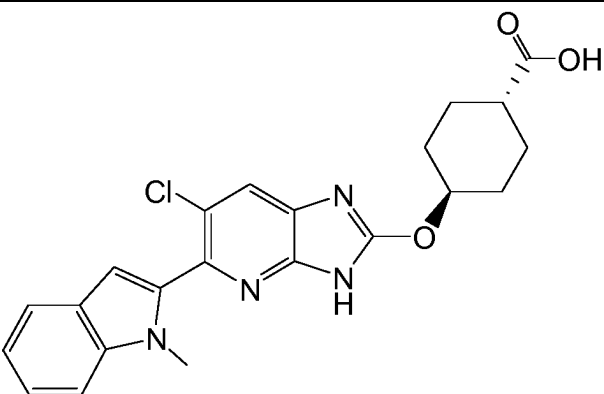
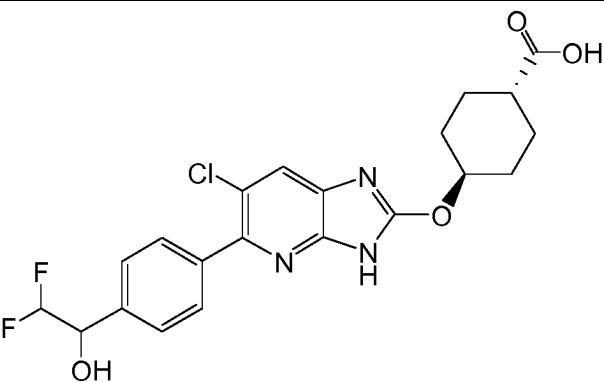
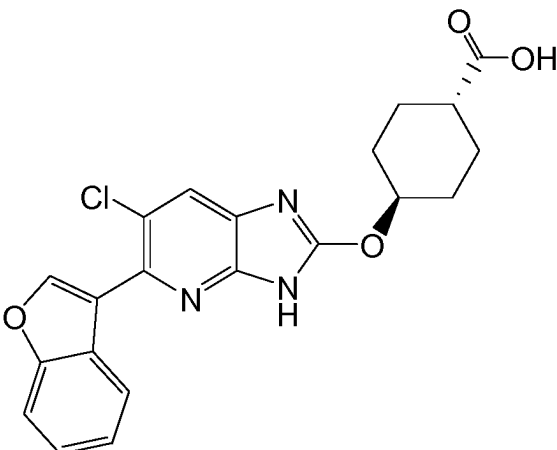
34		434,3
35		439,3
36		439,3
37		438,3

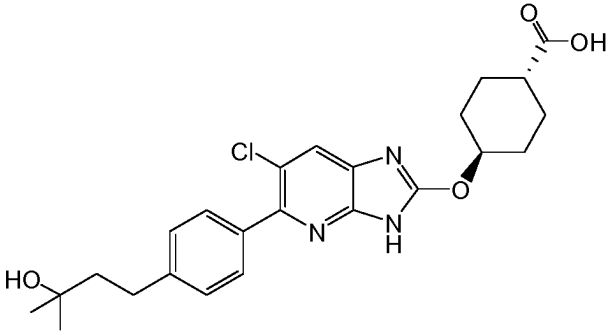
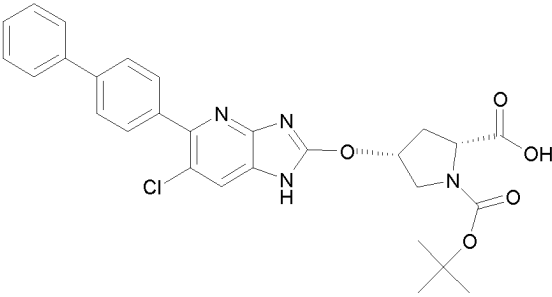
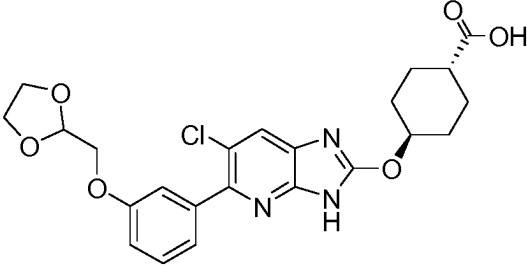
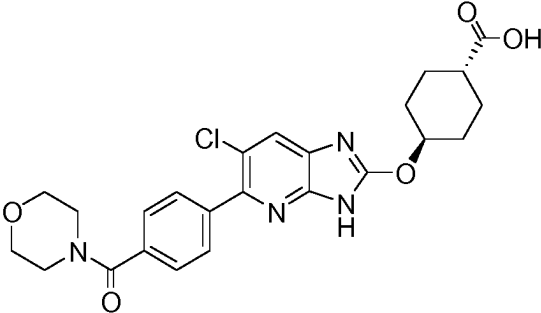
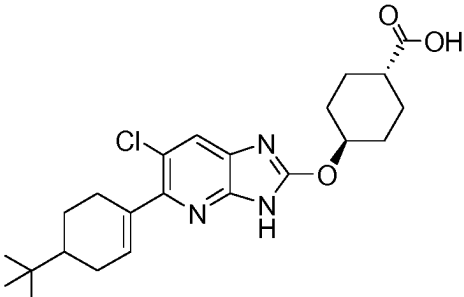
38		438,4
39		450,2
40		505,3
41		455,3

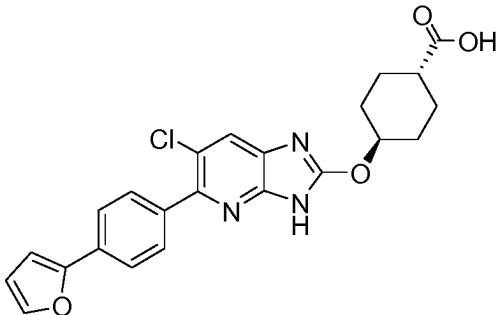
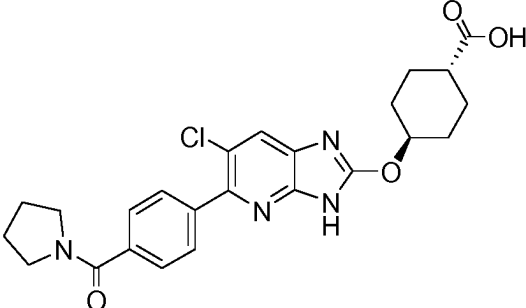
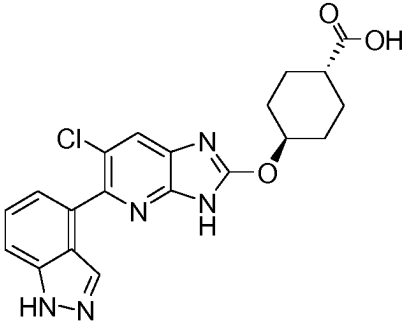
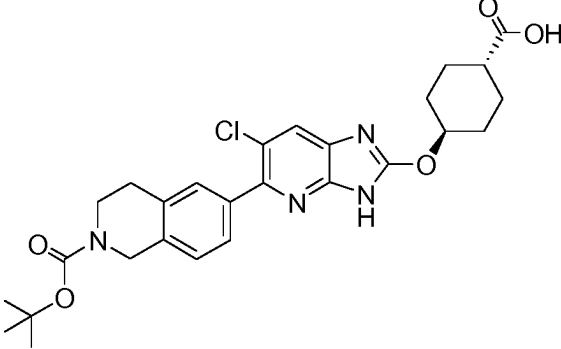
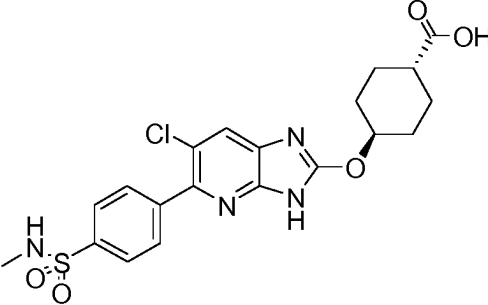
42		416,4 (402,1 fragmento de fuerte)
43		456,4
44		420,4 (M-CH ₂ fragmento fuerte)
45		430,4

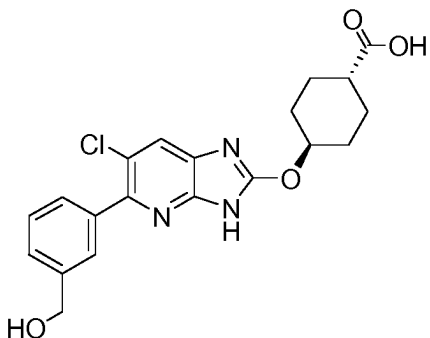
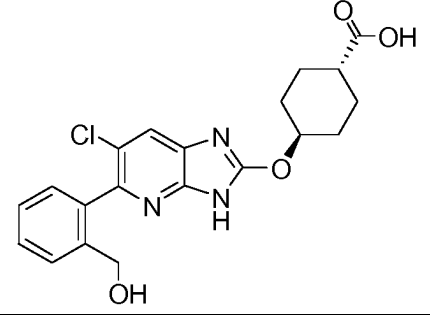
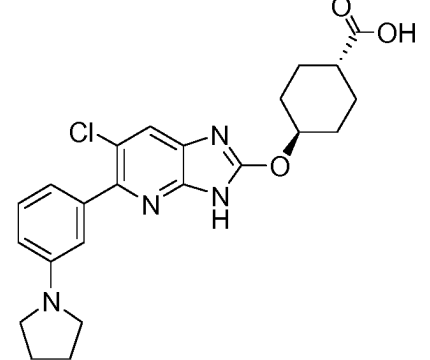
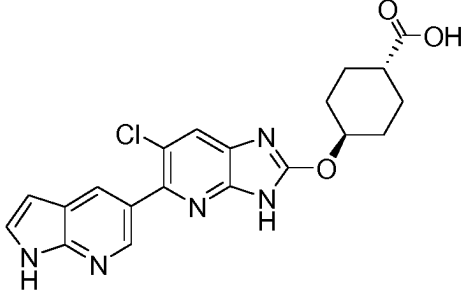
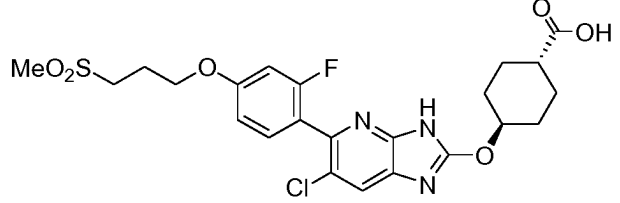
46		434,4
47		426,3
48		425,4
49		454,3

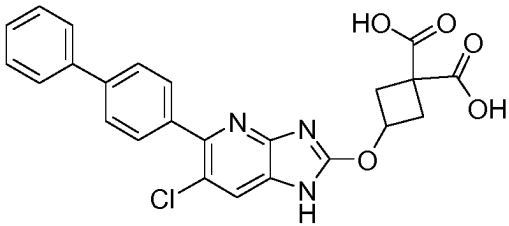
50		416,3
51		430,3
52		430,4
53		455,3

54		411,3
55		425,4
56		452,3
57		432,4

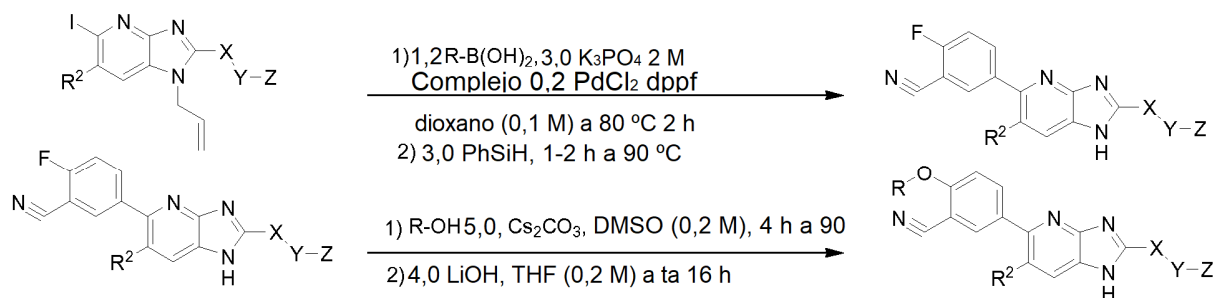
58		458,4
59		535,19
60		474,1
61		485,1
62		478,1

63		455,1
64		486,1
65		412,1
66		528,1
67		465,1

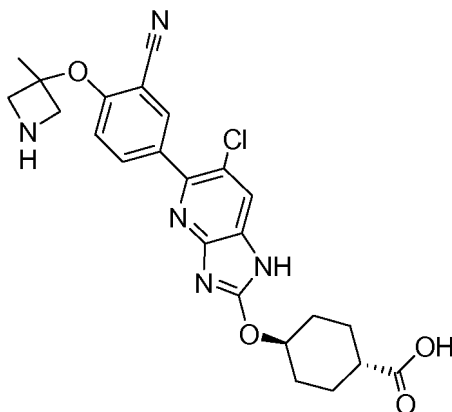
68		402,1
69		402,1
70		441,1
71		412,1
72		526,01

73		464,24
----	--	--------

ESQUEMA 3



5 Ejemplo 74



10 ácido trans-4-[(6-cloro-5-(3-ciano-4-[(3-metilazetidín-3-il)oxi]fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexano-carboxílico

15 Etapa A. Se disolvió el Intermedio 4 en DMSO (3,7 ml) y carbonato de cesio (1996 mg, 6,13 mmol), después se añadieron ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (674 mg, 4,08 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (149 mg, 0,204 mmol). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió con ácido cítrico (3 ml, 10 % p/v). La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g columna, EtOAc al 0-50 %/hexano) para proporcionar trans-4-[(6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(prop-2-en-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un sólido de color castaño.

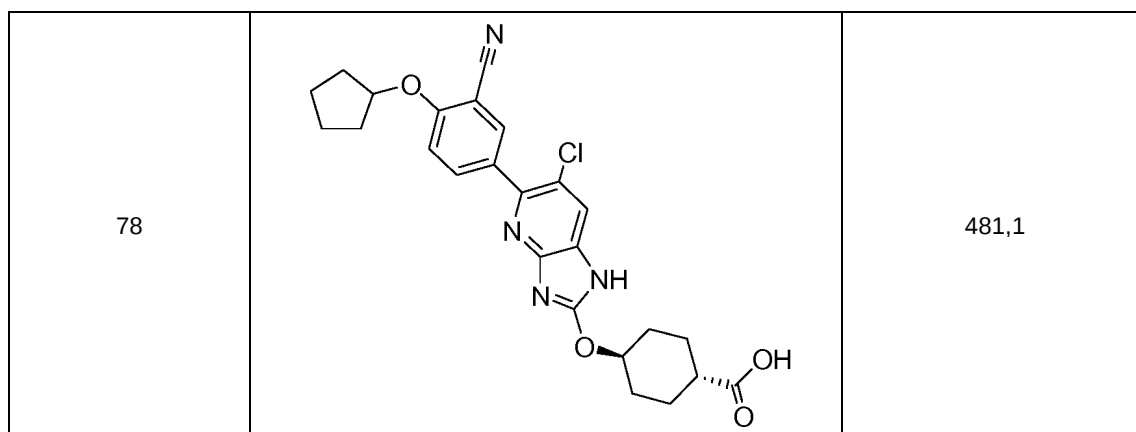
20 Etapa B. A una solución de trans-4-[(6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(prop-2-en-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo (980 mg, 2,029 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (148 mg, 0,203 mmol) seguido de fenilsilano (220 mg, 2,029 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió, se detuvo con ácido cítrico (10 % p/v, 5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, flujo de 40 ml/min, EtOAc al 0-100 %/hexano para proporcionar trans-4-[(6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de una espuma de color amarillo. Etapa C. A una solución de trans-4-[(6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo (30 mg, 0,075 mmol) en DMSO (400 µl) se le añadieron carbonato de cesio (48,9 mg, 0,150 mmol) y 3-metilazetidín-3-ol (2,55 mg, 0,150 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, después se detuvo con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Se añadió LiOH (100 µl, 0,200 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Después, la reacción se detuvo con ácido cítrico (2 ml, 10 % p/v) y se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Las capas orgánicas se

combinaron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{24}H_{24}ClN_5O_4$ 481,2, observado m/e: 482,1 ($M+H$)⁺ (Tr 0,8/2 min).

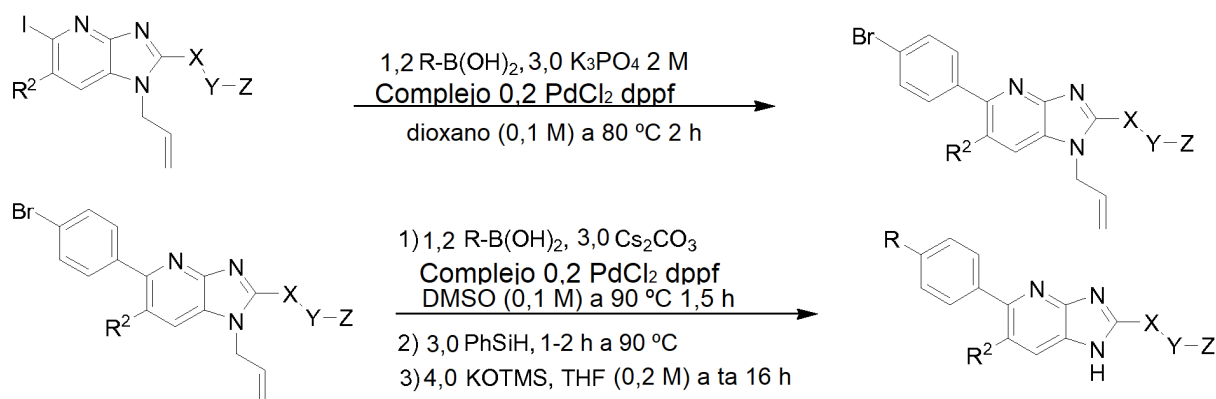
5

Tabla 3. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 74.

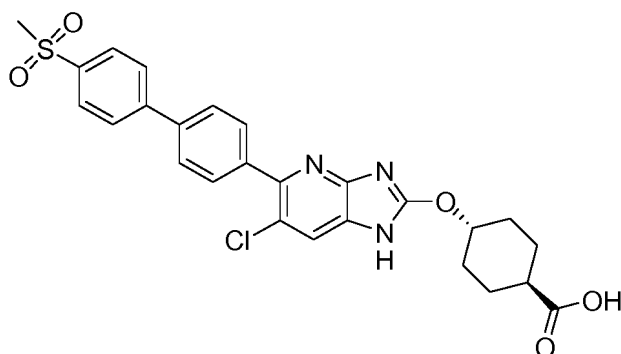
Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
75		482,1
76		467,1
77		481,1



ESQUEMA 4



5 Ejemplo 79



ácido trans-4-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}oxi)ciclohexanocarboxílico

10

Etapa A. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (260 mg, 0,32 mmol) a una solución de dioxano (6 ml) del Intermedio 5 (550 mg, 1,06 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (233 mg, 1,17 mmol) y fosfato potásico tribásico 2 M (1,59 ml, 3,18 mmol) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después, se añadió fenilsilano (688 mg, 6,36 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se vertió en ácido cítrico acuoso al 10 % (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho Biotage™ 50G SNAP y eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano proporcionó trans-4-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)-bifenil-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}oxi) ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: calculado para C₂₈H₂₈ClN₃O₅S 554,05, observado m/e: 555,04 (M+H)⁺ (Tr 2,2/4 min).

15

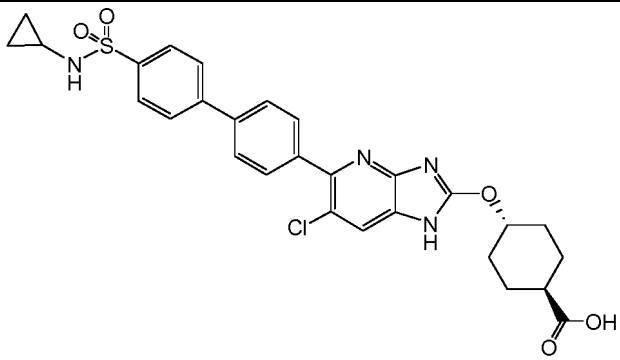
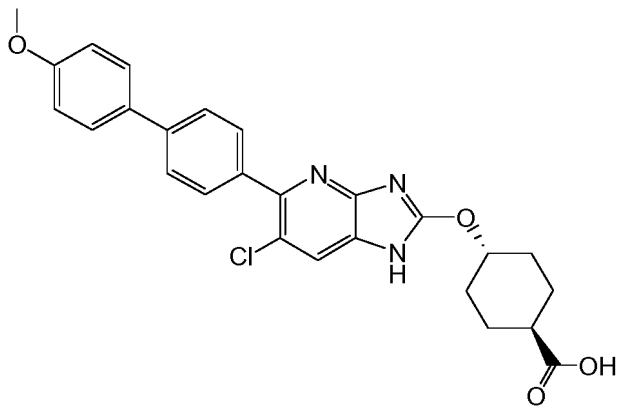
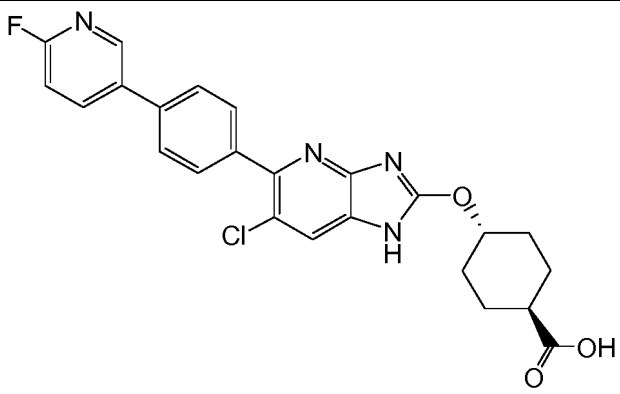
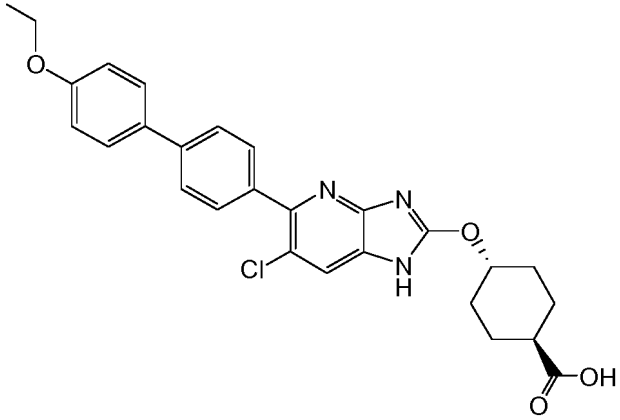
20

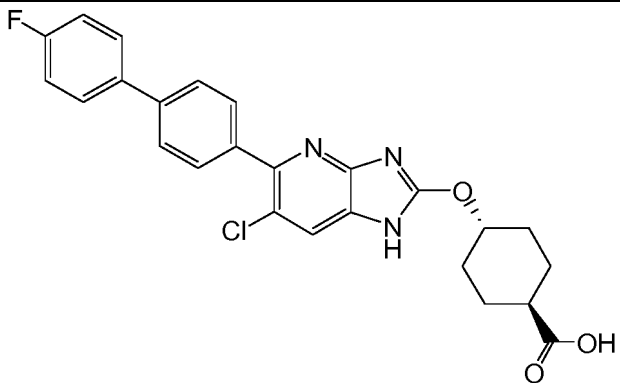
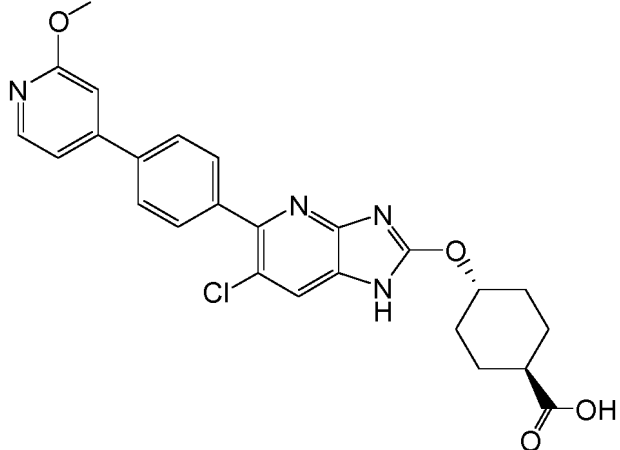
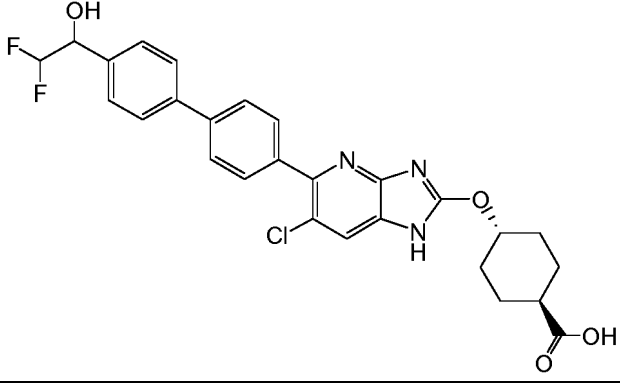
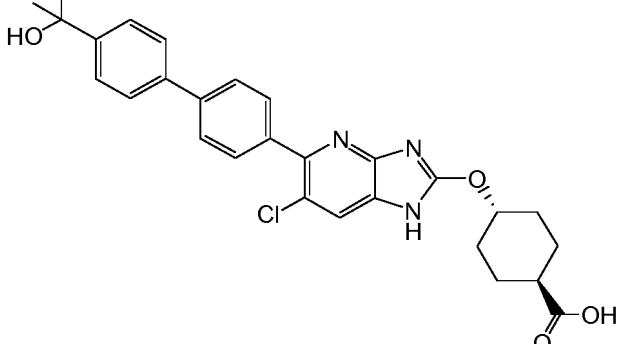
Etapa B. Se añadió trimetilsilanolato potásico (278 mg, 2,16 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (3 ml) de trans-4-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (240 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico

acuoso al 10 %. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La tritución del producto en bruto resultante con acetonitrilo (10 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{24}ClN_3O_5S$ 526,0, observado m/e: 526,3 (M+H)⁺ (Tr 0,8/2 min). RMN ¹H δ (ppm)(DMSO-d₆): 8,03-7,99 (5 H, m), 7,86 (2 H, d, J = 8,16 Hz), 7,79 (2 H, d, J = 8,12 Hz), 5,01-4,97 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,24 (3 H, d, J = 10,17 Hz), 2,00 (3 H, m), 1,58-1,49 (4 H, m).

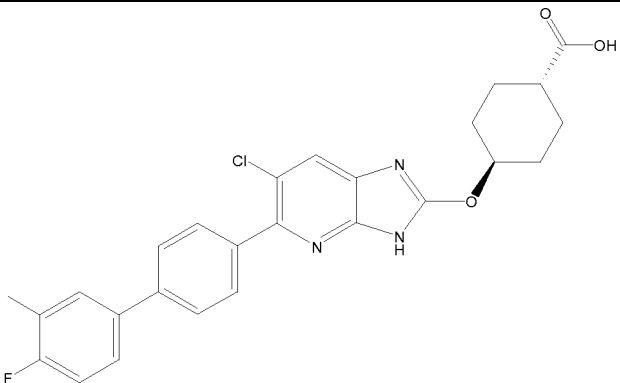
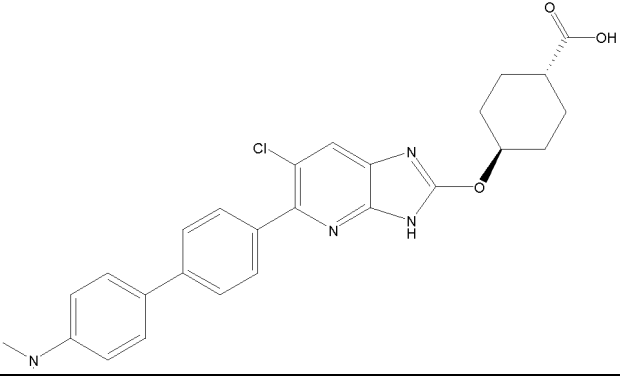
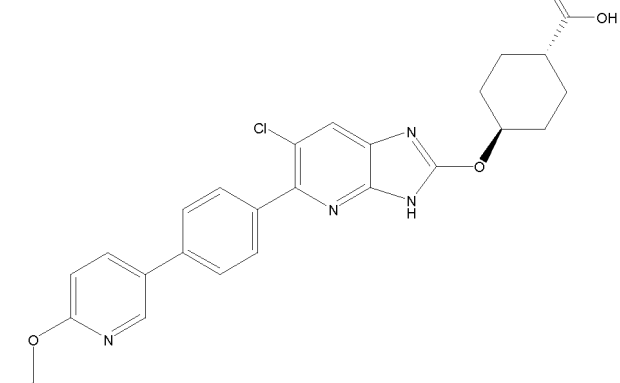
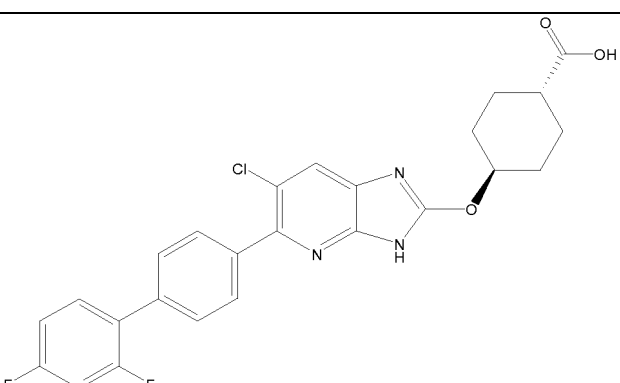
Tabla 4. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 79.

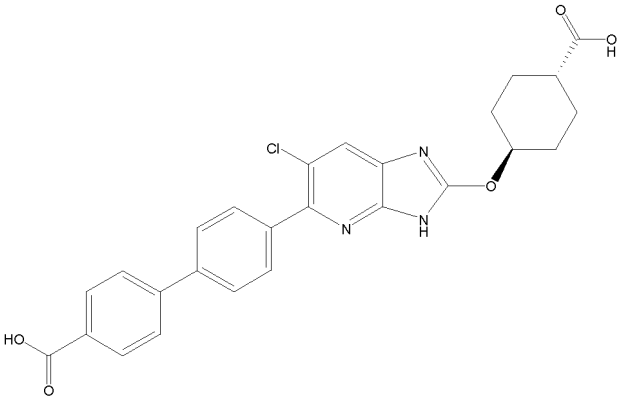
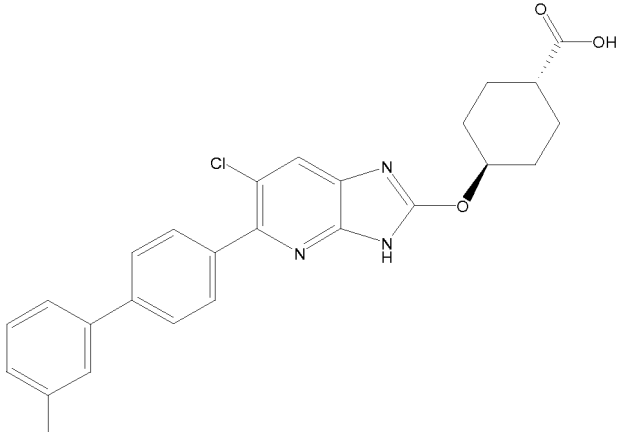
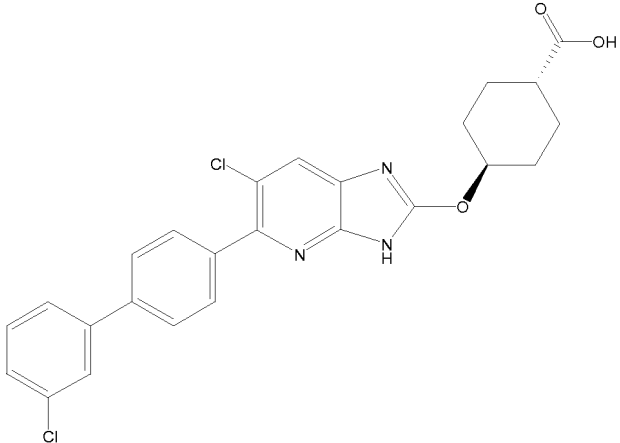
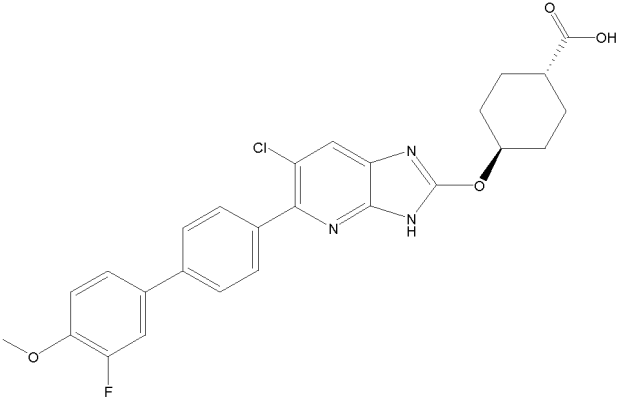
Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
80		541,1
81		567,3
82		583,4
83		479,3

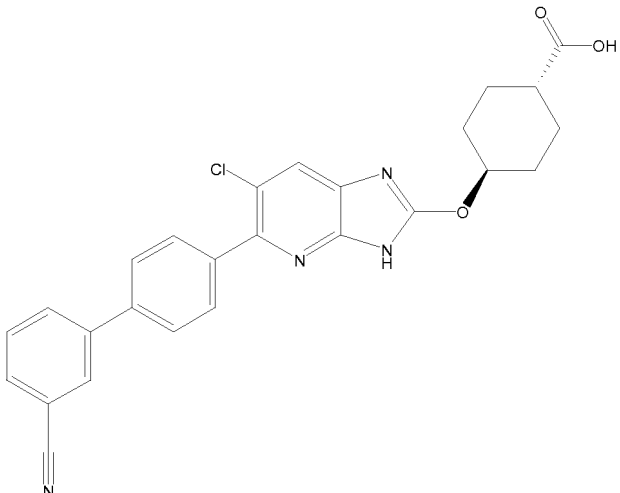
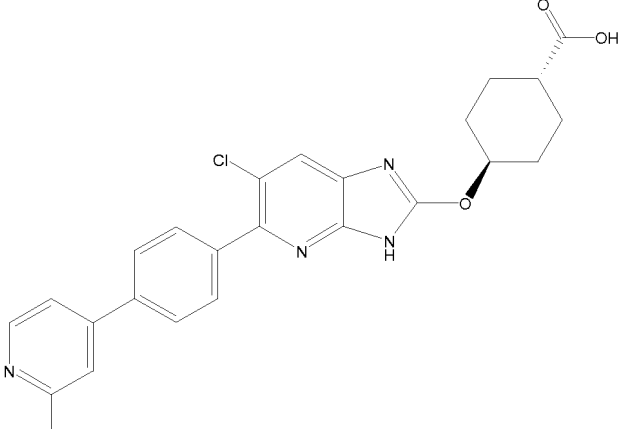
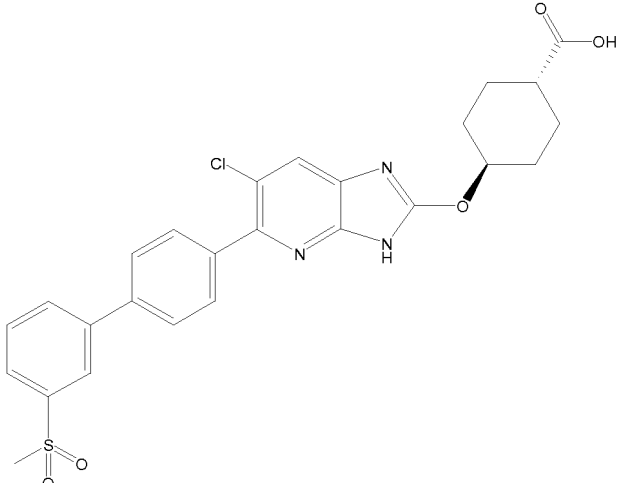
84		567,8
85		478,3
86		467,3
87		492,3

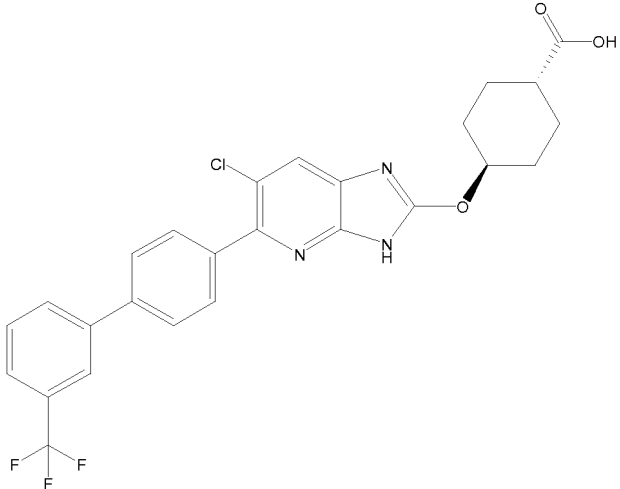
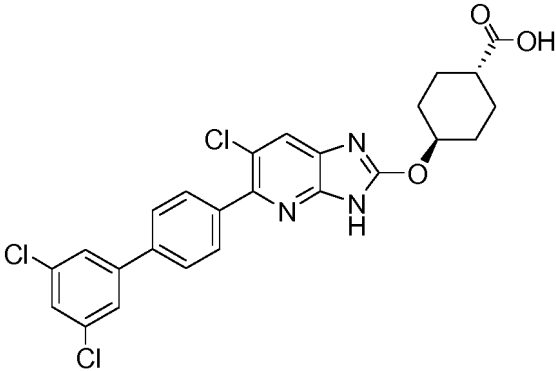
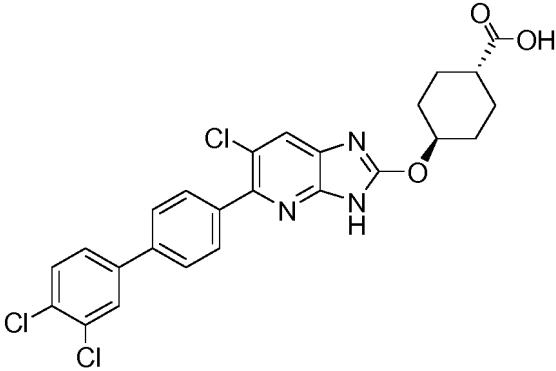
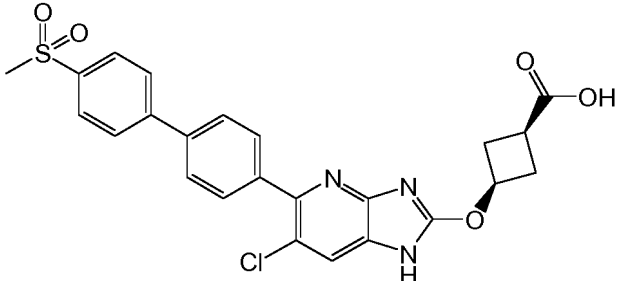
88		466,3
89		479,3
90		527,1
91		506,3

92	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CCCCC6C(=O)O)cc(Cl)c4</chem>	506,4
93	 <chem>CN(C)c1ccncc1-c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CCCCC6C(=O)O)cc(Cl)c4</chem>	492,3
94	 <chem>COc1ccncc1-c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CCCCC6C(=O)O)cc(Cl)c4</chem>	479,3
95	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)c4nc5c(ncn5C6CCCCC6C(=O)O)cc(Cl)c4</chem>	473,3

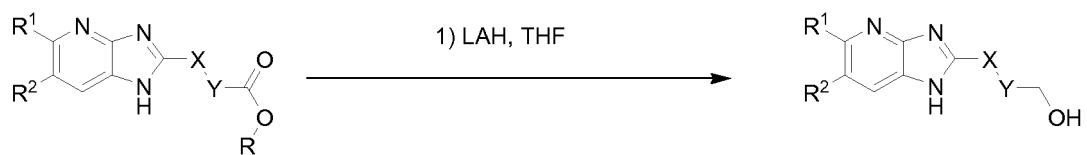
96	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2c3nc4c(ncn3O[C@H]5CCCCC5C(=O)O)cc(Cl)c4)C=C(F)C</chem>	480,3
97	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2c3nc4c(ncn3O[C@H]5CCCCC5C(=O)O)cc(Cl)c4)C=C</chem>	491,4
98	 <chem>CCOC1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2c3nc4c(ncn3O[C@H]5CCCCC5C(=O)O)cc(Cl)c4</chem>	493,3
99	 <chem>Fc1cc(F)nc(C1=CC=CC=C1c2nc3c(ncn2O[C@H]4CCCCC4C(=O)O)cc(Cl)c3)c1</chem>	485,3

100		492,3
101		462,3
102		483,4
103		496,1

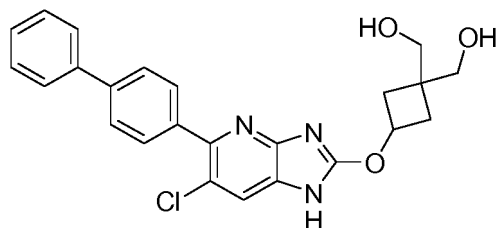
104		473,3
105		463,3
106		527,3

107		516,3
108		517,1
109		517,1
110		498,1

ESQUEMA 5



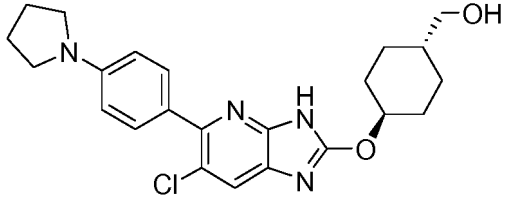
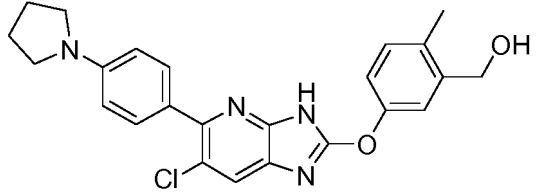
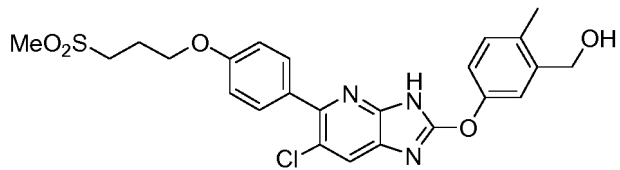
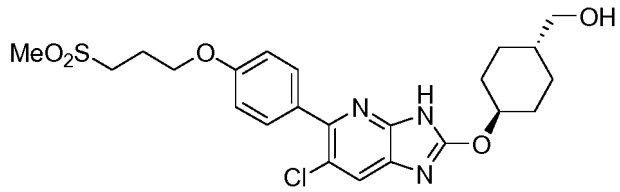
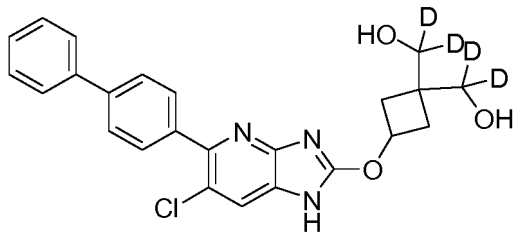
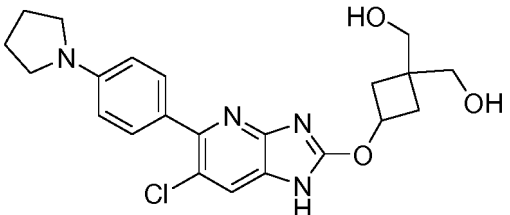
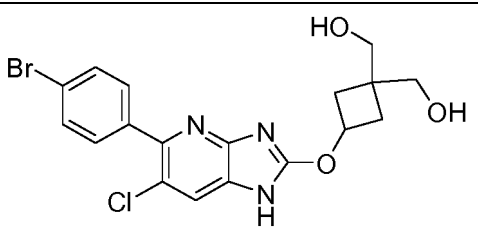
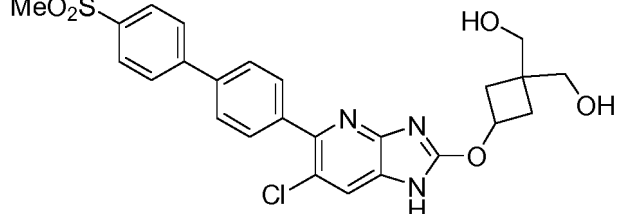
Ejemplo 111

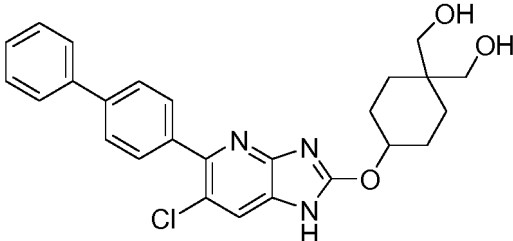
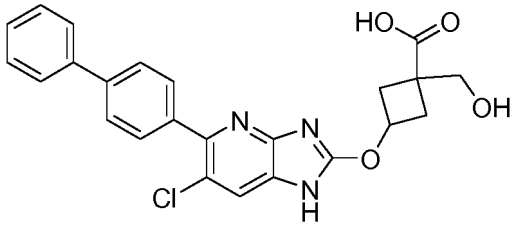
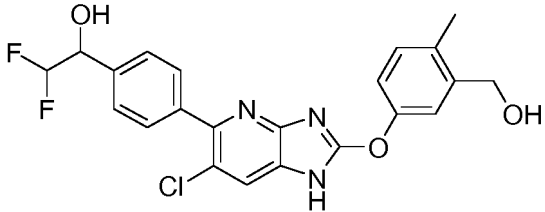
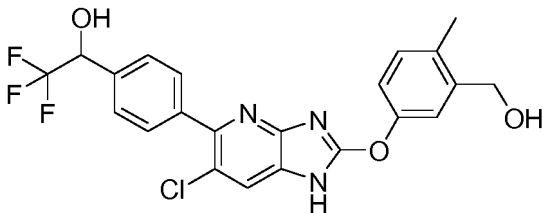
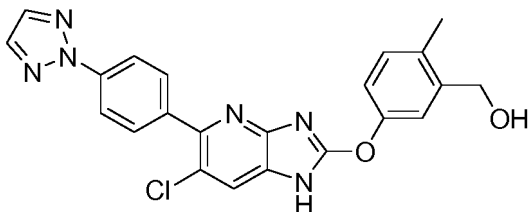
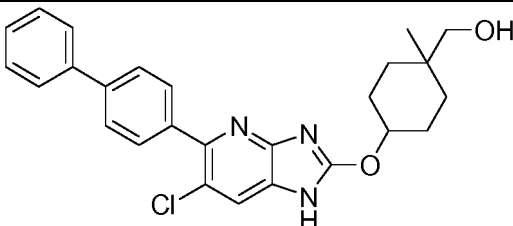


- 5 (3-((5-(bifenil-4-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)cyclobutyl)methanol. A una solución en agitación de 2,2'-(3-((5-(bifenil-4-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)cyclobutyl)diacetato de dietilo (precursor de éster al ejemplo 73, 590 mg, 1,14 mmol) en THF anhidro (13,0 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió hidruro de litio y aluminio (215 mg, 5,67 mmol) en una porción. La mezcla exhibió una exotermia y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con THF anhidro (20 ml) y se enfrió a 5 °C.
- 10 Se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado hasta que el desprendimiento de gas cesó. Después, la mezcla se diluyó con una solución saturada acuosa de sal de Rochelle (50 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada acuosa de sal de Rochelle (3 x 70 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se filtró a través de un lecho fino de Celite™ y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color blanco se secó a alto vacío a 50 °C
- 15 durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título. CL-EM: calculado para $C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ 435,13, observado m/e: 436,19 (M+H)⁺ (Tr 2,0/4,0 min). RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 7,90 (1H, s), 7,77-7,72 (6H, m), 7,49 (2H, t, J=7,6 Hz), 7,39 (1H, t, J=7,2 Hz), 5,27 (1H, t, 7,1 Hz), 4,74 (1H, t, 5,4 Hz), 4,67 (1H, t, 5,5 Hz), 3,41 (2H, d, 5,3 Hz), 3,34 (2H, d, 5,3 Hz), 2,30 (2H, m), 2,07 (2H, m).

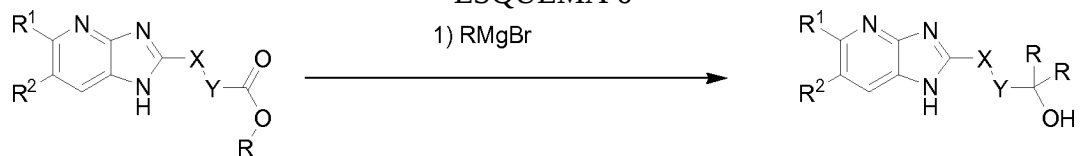
20 Tabla 5. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 111.

Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
112		434,16
113		406,19
114		434,30
115		420,18

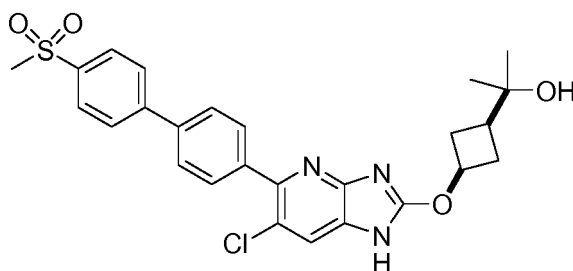
116		427,23
117		435,22
118		520,10
119		512,14
120		440,25
121		429,27
122		440,11
123		514,27

124		464,07
125		450,30
126		446,08
127		464,06
128		433,26
129		448,35

ESQUEMA 6



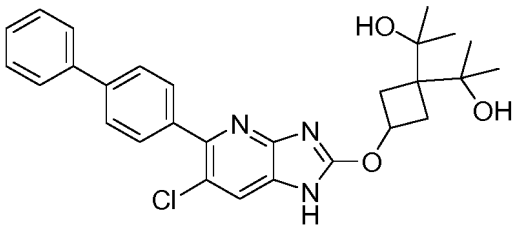
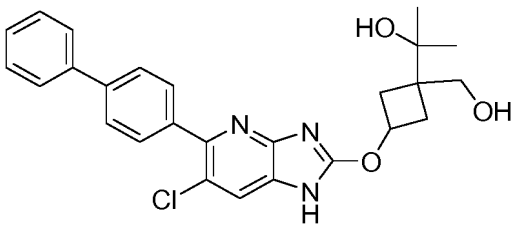
Ejemplo 130



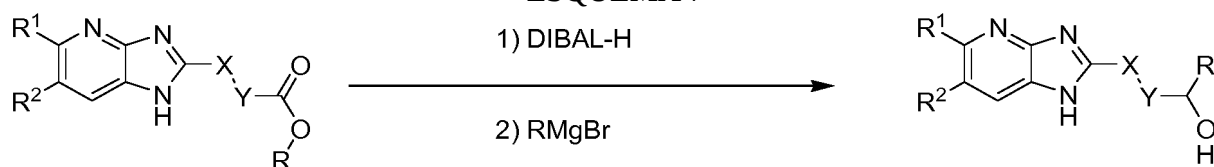
- 5 2-[cis-3-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}oxi)ciclobutil]propan-2-ol. A una solución de cis-3-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}oxi)ciclobutanocarboxilato de etilo (precursor al ejemplo 110, 19 mg, 0,036 mmol) en 0,5 ml de THF anhidro a 0 °C se le añadieron 100 µl de solución de MeMgBr (3,0 M en THF, 0,3 mmol). La solución transparente resultante se agitó a 0 °C durante 46 min, y después se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se repartió a
- 10 continuación entre EtOAc y agua. La porción acuosa se volvió a extraer una vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se sometió a cromatografía sobre un cartucho de Biotage™ 10 g SNAP, con un gradiente lineal de EtOAc al 0-20 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color blanco. CL-EM:
- 15 calculado para C₂₆H₂₆ClN₃O₄S = 511,13, observado m/e: 512,2 (M+H)⁺ (Tr 1,97/4 min). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,21 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,92 (s, 1 H); 7,87-7,80 (m, 4 H); 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 3,12 (s, 3 H); 2,46 (s, 2 H); 2,11 (s, 2 H); 1,94 (m, 1 H); 1,11 (s, 6 H).

Tabla 6. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 130.

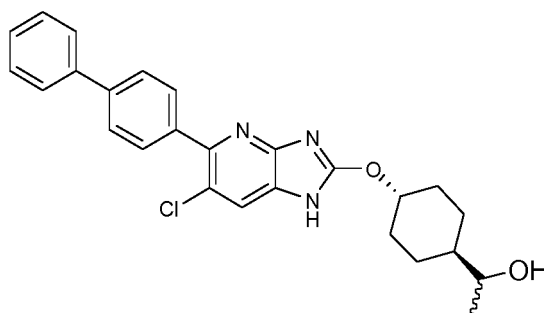
Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
131		462,21
132		462,32
133		434,31
134		434,33

135		492,31
136		464,42

ESQUEMA 7



5 Ejemplo 137



10 Etapa A: trans-4-[[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]-oxi] ciclohexanocarbaldehído. A una solución del precursor de éster al Ejemplo 29 (200 mg, 0,420 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de N₂ a -78 °C se le añadió DIBAL-H en tolueno (0,364 ml, 0,546 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se añadió DIBAL-H (0,840 ml, 1,261 mmol) adicional. La reacción se agitó durante una noche (de -78 °C a -20 °C), y después se detuvo mediante la adición de unas gotas de NH₄Cl saturado a -78 °C. El precipitado se formó y se retiró por filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por

15 cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage 25S, eluyendo con EtOAc/isohehexano (gradiente de 20 % a 65 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₅H₂₂ClN₃O₂ 431,914, observado m/e: 432,14 (M+H)⁺ (Tr 3,54/5,5 min).

20 Etapa B: 1-(trans-4-[[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]-oxi]ciclohexil)etanol. A una solución del producto de la etapa A (70 mg, 0,162 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio en éter (0,108 ml, 0,324 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de unas gotas de NH₄Cl saturado a 0 °C. El precipitado se formó y se retiró por filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa, eluyendo con EtOAc/isohehexano (6:4) para dar el compuesto del

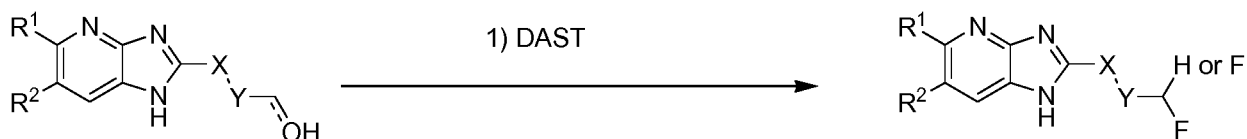
25 título como mezcla 1:1 de dos isómeros. CL-EM: calculado para C₂₆H₂₆ClN₃O₂ 447,957, observado m/e: 448,21 (M+H)⁺ (Tr 3,59/5,5 min). RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,78 (1H, s), 7,68-7,75 (6H, m), 7,46 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,36 (1H, t, J=7,5 Hz), 4,96 (1H, m), 3,54 (1H, qn, J = 6,0 Hz), 2,05 (1 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,55 (2 H, m), 1,21-1,40 (3 H, m), 1,17(3 H, d, J= 6 Hz).

30

Tabla 7. Compuesto preparado de acuerdo con el método en el Ejemplo 137.

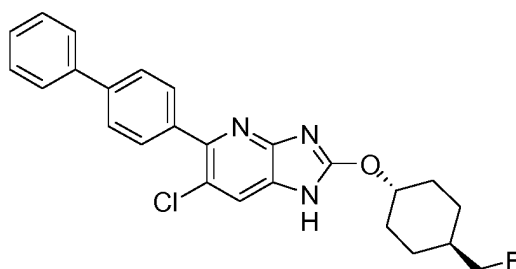
Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
138		448,21

ESQUEMA 8



5

Ejemplo 139



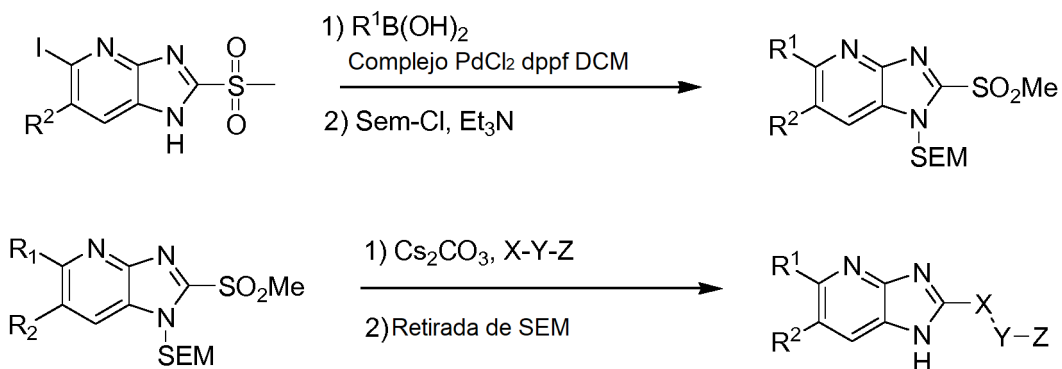
10

Etapas: A: 5-(bifenil-4-il)-6-cloro-2-[[trans-4-(fluorometil)ciclohexil]oxi]-1Himidazo[4,5-b]piridina. A una solución en agitación del alcohol (55,6 mg, 0,128 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78°C se le añadió DAST (0,085 ml, 0,641 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto precipitó a partir de la solución y se aisló por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexanos (1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}$ 435,921, observado m/e: 436,15 ($\text{M}+\text{H}^+$) (Tr 3,86/5,5 min). RMN ^1H δ (ppm) (CD_3OD): 7,78 (1H, s), 7,67-7,77 (6H, m), 7,46 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 7,36 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 4,99 (1H, m), 4,33 (1H, d, 6,0 Hz), 4,23 (1H, d, 6,0 Hz), 2,35 (2 H, m), 1,93 (2 H, m), 1,58 (2 H, m), 1,21-1,42 (3 H, m).

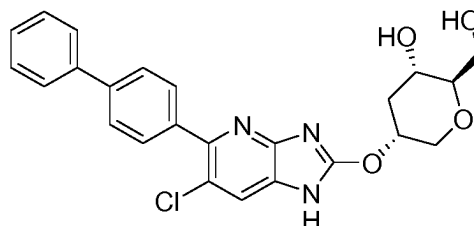
15

20

ESQUEMA 9



Ejemplo 140



5 (2R,3S,5R)-5-[[6-cloro-5-(4-fenilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2-(hidroximetil)tetrahidropiran-3-ol

Etapa A: 2-[[6-cloro-2-metilsulfonil-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano A una solución del intermedio 6 (4 g, 10,42 mmol) a 0 °C en THF (21 ml) se le añadieron trietilamina (1,89 ml, 13,5 mmol) y SEM-Cl (2,03 ml, 11,4 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó 15 min, después se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando una columna de Biotage™ de 100 g eluyendo con un gradiente de EtOAc de 5 % al 50 %/Hexano. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₅H₂₈ClN₃O₃SSi 513,13, observado m/e: 514,16 (M+H)⁺, (Tr 1,4/2,0 min).

Etapa B: 2-[[2-[[[(4aR,7R,8aS)-2-fenil-4,4a,6,7,8,8a-hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano

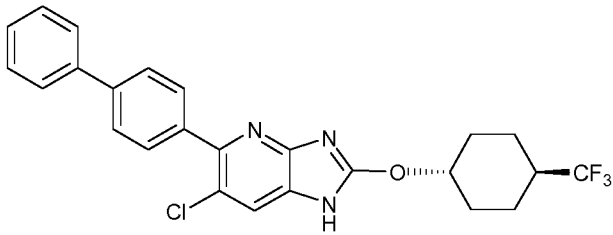
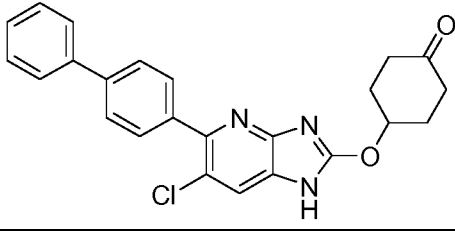
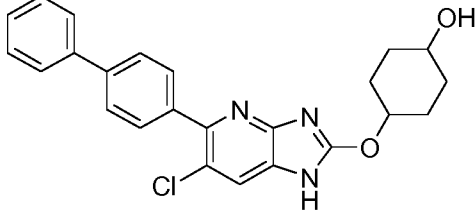
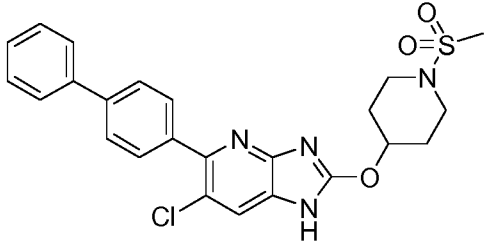
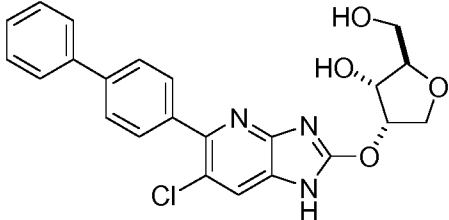
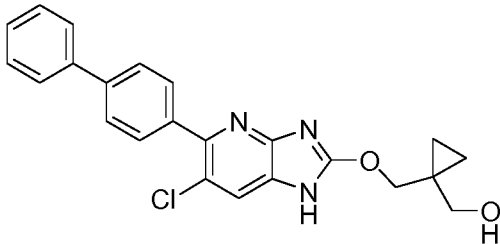
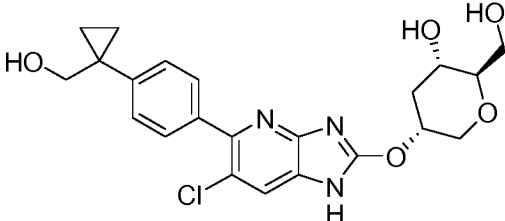
1,5-Anhidro-4,6-O-bencilideno-3-deoxi-D-glucitol (266 mg, 1,125 mmol, Carbosynth, Número CAS: 152613-20-2), 2-[[6-cloro-2-metilsulfonil-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano de la etapa A (386 mg, 0,75 mmol) y carbonato de cesio (489 mg, 1,5 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta, después se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se separó, se extrajo con EtOAc (x 1) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando una columna de 25 g de Biotage™ eluyendo con un aumento rápido de EtOAc del 20 % al 80 %/Hexano ramp. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: calculado para C₃₇H₄₀ClN₃O₅Si 669,24, observado m/e: 670,34 (M+H)⁺, (Tr 1,4/2,0 min).

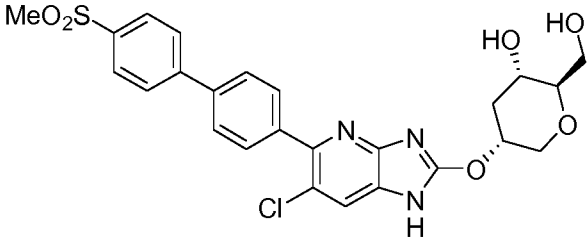
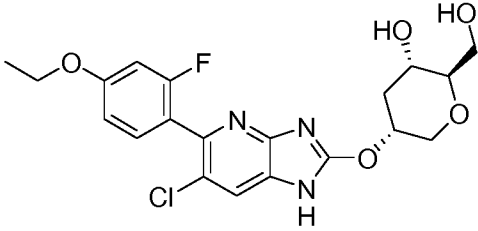
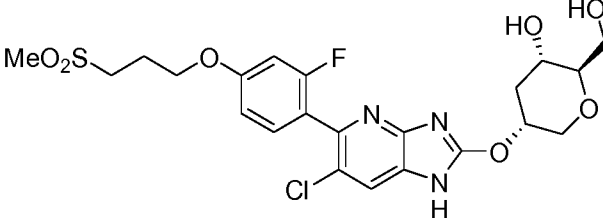
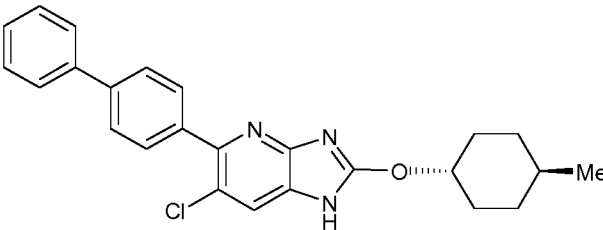
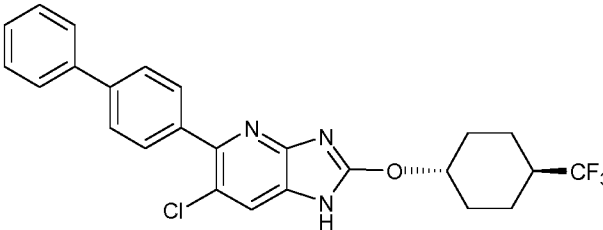
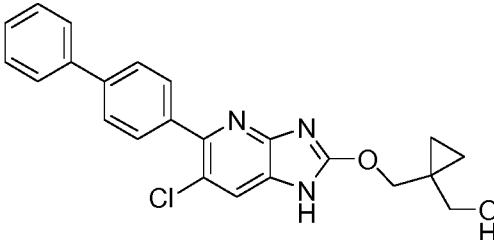
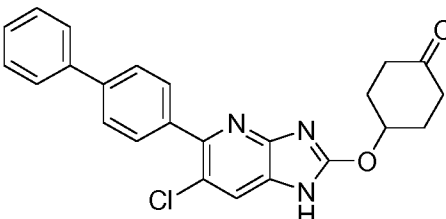
Etapa C: (2R,3S,5R)-5-[[6-cloro-5-(4-fenilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2-(hidroximetil)tetrahidro-piran-3-ol

2-[[2-[[[(4aR,7R,8aS)-2-fenil-4,4a,6,7,8,8a-hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano de la etapa B (190 mg, 0,283 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (4 ml, 16 mmol). La reacción se agitó 3 h a ta y se añadió HCl 4 M adicional en dioxano (2 ml, 8 mmol). La reacción se agitó una hora adicional, después se diluyó con EtOAc y se neutralizó con NaOH 3 M y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se separó, se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando una columna Biotage™ de 25 g eluyendo con EtOAc del 10 % al 100 %/Hexano, después MeOH del 0 % al 5 %/CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron al vacío. La espuma resultante se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₄H₂₂ClN₃O₄ 451,13, observado m/e: 452,13 (M+H); (Tr 2,9/5,5 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,82 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 6H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,12 (septuplete, J = 5,5 Hz, 1H), 4,34 (ddd, J = 10,5, 5,0, 1,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,37 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 1,69 (c, J = 11,0 Hz, 1H).

Tabla 8. Compuesto preparado de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 140.

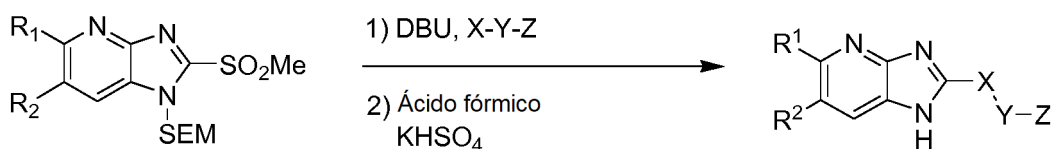
Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
141		418,20

142		472,17
143		418,1
144		420,2
145		483,1
146		438,1
147		406,18
148		446,14

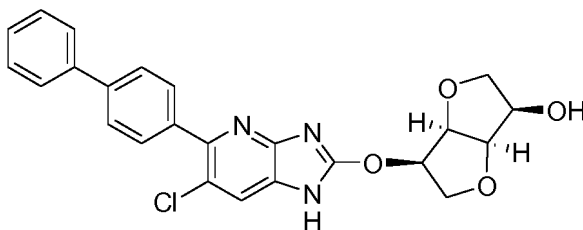
149		530,13
150		438,07
151		530,20
152		418,20
153		472,17
154		406,18
155		418,1

156		420,2
157		483,1
158		438,1

ESQUEMA 10



5 Ejemplo 159



1,4:3,6-dianhidro-2-O-[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-D-manitol

10

Etapas A: Mezcla de 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-5-O-[terc-butil(dimetil)silil]-D-manitol y 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-D-manitol

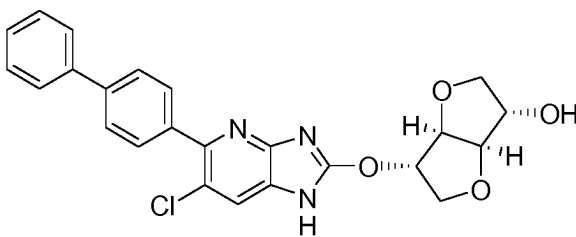
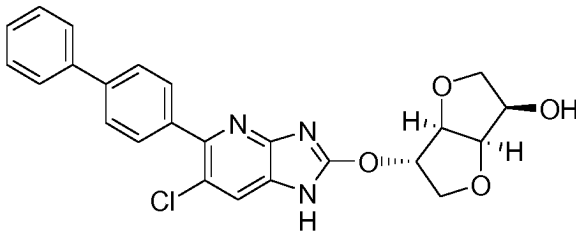
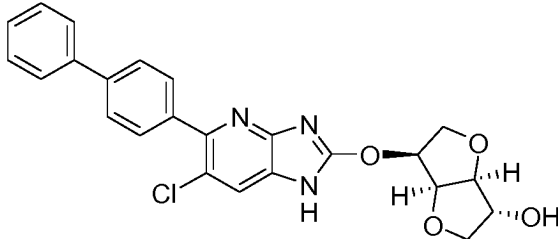
15 Una mezcla de 2-[[6-cloro-2-metilsulfonyl-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (de la etapa A en el Ejemplo 147, 2023 mg, 3,93 mmol), 1, 4:3, 6-dianhidro-2-O-[terc-butil(dimetil)silil]-D-manitol (2049 mg, 7,87 mmol, de WuXi PharmaTech Co., Ltd.) y DBU (1,186 ml, 7,87 mmol) en DMA (30 ml) se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla en bruto se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en

20 columna sobre gel de sílice Biotage™ 40M, eluyendo con un aumento rápido de EtOAc del 5 % al 100 %:Hexano. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₃₆H₄₈ClN₃O₅Si₂ 693,28, observado m/e: 694,05 (M+H)⁺; (Tr 3,17/4,0 min) y calculado para C₃₀H₃₄ClN₃O₅Si 579,20, observado m/e: 579,97 (M+H)⁺; (Tr 2,59/4,0 min).

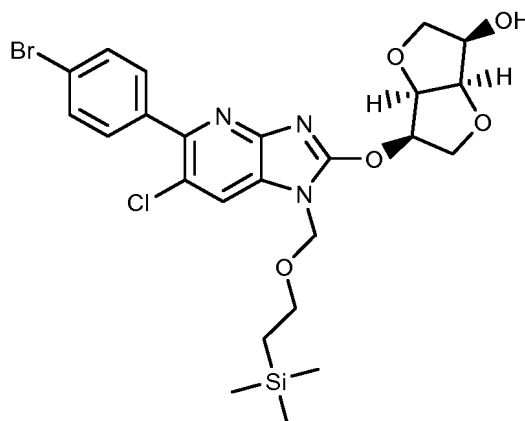
25

Etapa B:1, 4:3, 6-dianhidro-2-O-[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il-D-manitol El producto de la etapa A (2160 mg, 1,695 mmol) se disolvió en ácido fórmico (27 ml), y se añadió hidrogenosulfato potásico acuoso saturado (3 ml, 1,695 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se enfrió a 0 °C, y se basificó a pH=12 con NaOH (50/50 % por peso). La mezcla se diluyó con THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después, la mezcla resultante se acidificó a pH=7 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces, una vez con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage™ 40M, eluyendo con CH₂Cl₂/EtOH/NH₄=95/4/1 (gradiente del 5 % al 9 %) para dar el producto en bruto, que se recrystalizó en CH₂Cl₂/MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₄H₂₀ClN₃O₄ 449,11, observado m/e: 449,96 (M+H); (Tr 3,2/5,5 min); RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 7,91 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 6H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,47 (ct, J = 6,0 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, a, 1H), 4,82 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,77 (t, J = 7,5Hz, 1H), 3,42 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

Tabla 9. Compuesto preparado de acuerdo con los métodos en el Esquema 10 y el procedimiento del Ejemplo 159.

Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
160		449,89 (M+1)
161		449,89 (M+1)
162		449,89 (M+1)

INTERMEDIO 7



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromofenil)-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

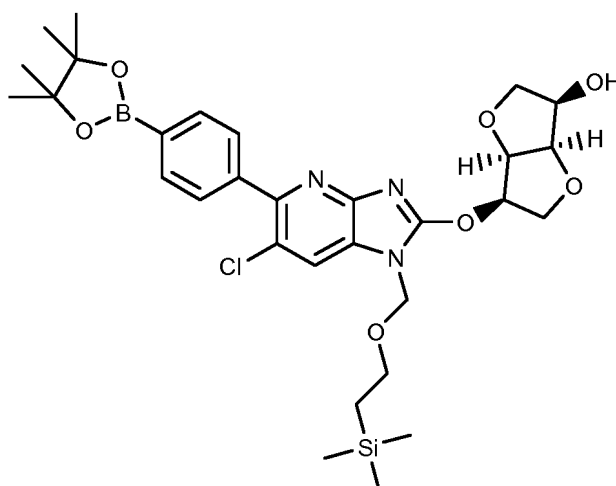
Etapas A 5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina.

Se añadió tetraquispaladio (1,63 g, 1,411 mmol) a una solución nebulosa en agitación del intermedio 1 (10,08 g, 28,2 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (6,23 g, 31,0 mmol) y fosfato potásico (18,44 g, 87 mmol) en dioxano (150 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en nitrógeno antes de calentarse a 100 °C. Después de 17 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida. El residuo resultante se destiló con tolueno (2 x 60 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo/blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{13}H_9BrClN_3O_2S$ 384,93, 386,93 observado m/e: 385,81, 387,84 ($M+H$)⁺ (Tr 1,15 / 2 min).

Etapas B 2-[[5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-metilsulfonil-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (15 ml, 86 mmol) a una suspensión en agitación de la 5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina sin purificar de la etapa previa en THF (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de la adición lenta de SEM-Cl (10 ml, 56,4 mmol) durante 9 minutos. Después de diez minutos la adición se completó, la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se repartió después de la adición de agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo/pardo. La cromatografía ultrarrápida del sólido utilizando dos columnas de 165 g de sílice de RediSep Rf® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano con un retenido de EtOAc al 30 %/hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{19}H_{23}BrClN_3O_3SSi$ 515,01, 517,01 observado m/e: 515,85, 517,86 ($M+H$)⁺ (Tr 1,33/2 min).

Etapas C (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromofenil)-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadió DBU (4,2 ml, 27,9 mmol) a una solución en agitación de isomannido (4,11 g, 28,1 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción fue una solución de color amarillo que se agitó a temperatura ambiente. Una suspensión de 2-[[5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-metilsulfonil-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (4,78 g, 9,25 mmol) en DMF (34 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 54 minutos. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (4 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar una espuma de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida de la espuma utilizando una columna de 120 g de sílice de RediSep Rf® y empleando EtOAc al 0-70 %/hexano con un retenido de EtOAc al 70 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{24}H_{29}BrClN_3O_5Si$ 581,07, 583,07 observado m/e: 582,20, 584,23 ($M+H$)⁺ (Tr 1,32 / 2 min).

INTERMEDIO 8

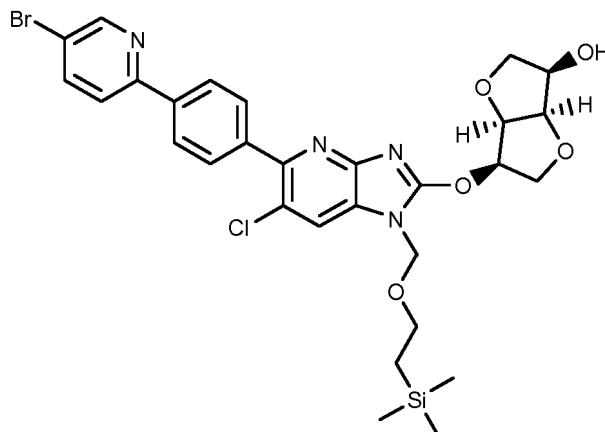


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,5137 g, 0,629 mmol) a una suspensión en agitación de intermedio 7 (3,1823 g, 5,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,09 g, 16,11 mmol) y acetato potásico (2,79 g, 28,4 mmol) en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en nitrógeno antes de calentarse a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente

antes de repartirse entre EtOAc (200 ml), agua (200 ml) y suficiente salmuera para romper una emulsión. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secó Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color pardo oscuro. La cromatografía ultrarrápida del residuo utilizando una columna de 120 g de sílice de RediSep Rf® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-70 %/hexano con un retenido de EtOAc al 70 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{BrClN}_3\text{O}_7\text{Si}$ 629,25 observado m/e: 630,46 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Tr 1,34/2 min).

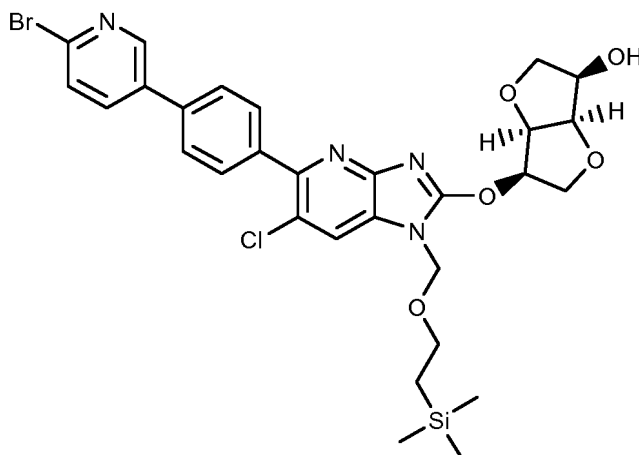
10 INTERMEDIO 9



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-bromo-2-piridil)fenil]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Se añadió tetraquispaladio (189,5 mg, 0,164 mmol) a una solución agitada nebulosa del intermedio 8 (0,98 g, 1,556 mmol), 2,5-dibromopiridina (375,5 mg, 1,585 mmol) y carbonato sódico (669,9 mg, 6,32 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en nitrógeno antes de calentarse a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una espuma de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida de la espuma utilizando una columna de 80 g de sílice de RediSep Rf® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-80 %/hexano con un retenido de EtOAc al 80 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{BrClN}_4\text{O}_5\text{Si}$ 658,1,660,1 observado m/e: 659,36, 661,33 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Tr 1,33 / 2 min).

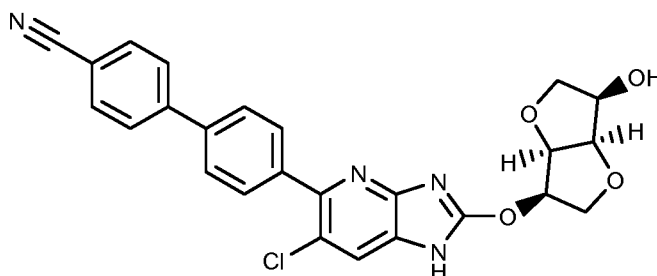
INTERMEDIO 10



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(6-bromo-3-piridil)fenil]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol Se añadió tetraquispaladio (134,9 mg, 0,117 mmol) a una solución nebulosa en agitación del intermedio 8 (625,8 mg, 0,993 mmol), 2-bromo-5-yodopiridina (313,1 mg, 1,103 mmol) y fosfato potásico (631,3 mg, 2,97 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en nitrógeno antes de calentarse a 80 °C. Después de 7,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una espuma de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida de la espuma utilizando una columna de 40 g de sílice de RediSep Rf® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-80 %/hexano con un retenido de EtOAc al 80 %/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de la liofilización del etanol y benceno. CL-EM: calculado para C₂₉H₃₂BrClN₄O₅Si 658,1,660,1 observado m/e: 659,30, 661,33 (M+H)⁺ (Tr 1,31 / 2 min).

INTERMEDIO 11



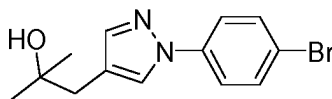
4-[4-[2-[[[3R,3aR,6R,6aR]-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo

Etapas A 4-[4-[2-[[[3R,3aR,6R,6aR]-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo.

Se añadieron LiOH (0,22 ml, 0,660 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) diclorometano (24,1 mg, 0,030 mmol) a una solución en agitación de intermedio 7 (153,1 mg, 0,263 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (126,4 mg, 0,552 mmol) en 1,4-dioxano (2,1 ml) y agua (0,31 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en nitrógeno antes de calentarse a 80 °C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color pardo. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando una columna de 4 g de sílice de RediSep R® y las siguientes condiciones: un gradiente de EtOAc al 0-60 %/hexano, un retenido de EtOAc al 60 %/hexano, un gradiente de EtOAc al 60 %-70 %/hexano y un retenido de EtOAc al 70 %/hexano. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y se liofilizaron del etanol y benceno para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: calculado para: C₃₁H₃₃ClN₄O₅Si 604,19 observado m/e: 605,21 (M+H)⁺ (Tr 1,31 / 2 min).

Etapas B 4-[4-[2-[[[3R,3aR,6R,6aR]-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo. Una mezcla de 4-[4-[2-[[[3R,3aR,6R,6aR]-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo (49,4 mg, 0,082 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y KHSO₄ acuoso saturado (0,06 ml) se calentó a 40 °C con agitación. Después de 6,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se colocó en el refrigerador durante una noche, y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El pH se ajustó a pH 14 a través de la adición de NaOH 5 N (5,2 ml, 26 mmol). Se añadió THF (2 ml) a la mezcla de reacción, que se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 7 a través de la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 %/agua + gradiente de TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 % proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización de etanol y benceno. CL-EM: calculado para: C₂₅H₁₉ClN₄O₄ 474,11 observado m/e: 475,12 (M+H)⁺ (Tr 1,15/2 min).

INTERMEDIO 12

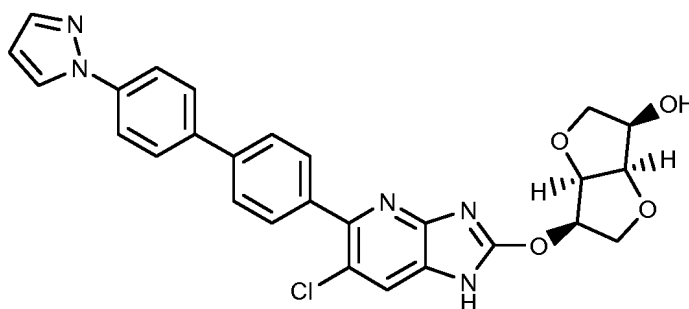


1-(1-(4-bromofenil-1H-pirazol-4-il)-2-metilpropan-2-ol

Etapa A 2-(1 H-pirazol-4-il)acetato de metilo. Se puso ácido 2-(1H-pirazol-4-il)acético (970 mg, 7,69 mmol) en nitrógeno en metanol anhidro (80 ml). La mezcla se sonicó hasta que el sólido se disolvió completamente. A esta solución se le añadió gota a gota durante 30 minutos una solución 2,0 M de trimetilsilildiazometano en hexanos (3,85 ml, 7,69 mmol). Se añadió un pequeño exceso de trimetilsilildiazometano hasta que persistió el color amarillo. La mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El aceite de color naranja resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 25g de Biotage con metanol al 0-5% en diclorometano sobre 10 volúmenes de columna con 10 volúmenes de columna retenidos a metanol al 5%. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro transparente. RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 7,54 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,55 (2H, s).

Etapa B 2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)propan-2-ol. Se puso 2-(1H-pirazol-4-il)acetato de metilo (700 mg, 4,99 mmol) en nitrógeno en THF anhidro (100 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución 3,0 M de MeMgBr (15,38 ml, 46,10 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El aceite de color naranja resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 25 g de Biotage con metanol al 0-10 % en diclorometano sobre 15 volúmenes de columna con 5 volúmenes de columna retenidos a metanol al 10 %. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 7,40 (2H, s), 2,63 (2H, s), 1,21 (6H, s).

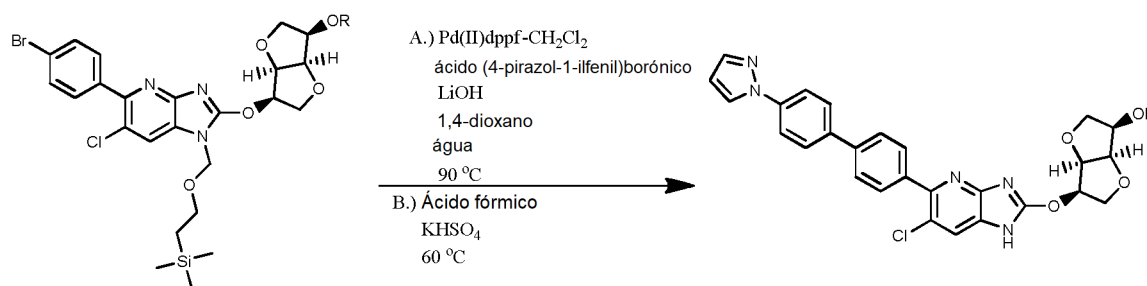
Etapa C 1-(1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpropan-2-ol. Se colocaron 2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)propan-2-ol (21 mg, 0,15 mmol), acetato de cobre (II) (27 mg, 0,15 mmol) y ácido 4-bromofenilborónico (30 mg, 0,15 mmol) en nitrógeno en 1,2-dicloroetano (1 ml). Se añadieron tamices moleculares de 4 Å (-20 mg) y piridina (36 ul, 36 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 9 horas mientras que se abría a la atmósfera. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™, se enjuagó con metanol y se concentró a presión reducida. El aceite de color naranja resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 50 g de Biotage (2 x 25 g en series) que eluyó con metanol al 0-5 % en diclorometano sobre 30 volúmenes de columna. Las fracciones del producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro (25 mg, 54 %). CL-EM: calculado para C₁₃H₁₅BrN₂O; 295,17 observado m/e: 296,87 (M+H)⁺ (Tr 1,75/4 min). RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 7,77 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,55 (4H, s), 2,67 (2H, s), 1,26 (6H, s).

Ejemplo 163(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilfenil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilphenil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadieron ácido (4-pirazol-1-ilfenil)borónico (127 mg, 0,675 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (45,9 mg, 0,056 mmol), y LiOH (0,469 ml, 1,407 mmol) a una mezcla en agitación del intermedio 7 (328 mg, 0,563 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,8 ml). La mezcla de reacción se puso en nitrógeno antes de calentarse a 90 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (50 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice Biotage™ 25 S y empleando un gradiente de EtOAc al 0-80 %/hexano proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para C₃₃H₃₆ClN₅O₅Si 645,22 observado m/e: 646,48 (M+H)⁺ (Tr 1,32/2 min).

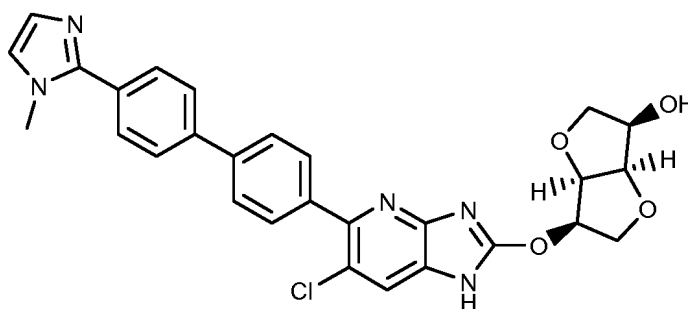
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilfenil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se combinaron ácido fórmico (3 ml, 78 mmol), KHSO₄ acuoso saturado (0,33 ml,

0,289 mmol) y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilfenil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (187 mg, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a >11 mediante la adición de NaOH (3120 mg, 78 mmol) en agua (5 ml). Se añadió THF (5 ml) a la mezcla de reacción, después la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 a través de la adición de HCl concentrado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 19 x 100 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10 %-90 %/agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 90 %/agua + TFA al 0,05 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y se liofilizaron del acetonitrilo y agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₇H₂₂ClN₅O₄ 515,14 observado m/e: 515,92 (M+H)⁺ (Tr 1,16 / 2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 2 Hz, 1H), 5,56 (ct, J = 5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,28-4,31 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 5,5 Hz, 10,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 4,5 Hz, 10 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 8,8 Hz, 1H).



El material de partida de alcohol de isomannido so bien no estaba protegido (R=H) o TBS protegido (R=OTBS) durante la reacción de acoplamiento del complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfo)ferroceno-paladio (II) diclorometano usado para preparar el Ejemplo 163, como se muestra a continuación. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción que proporciona el alcohol no protegido.

Ejemplo 164



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(1-metilimidazol-2-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-bromophenil)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de ácido fórmico (4,5 ml, 117 mmol), KHSO₄ acuoso saturado (0,5 ml, 0,940 mmol) y el intermedio 7 (548 mg, 0,940 mmol) se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a > pH 11 a través de la adición de NaOH (4680 mg, 117 mmol) en agua (10 ml). Se añadió THF (10 ml) a la mezcla de reacción, que se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 a través de la adición de HCl concentrado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice de Biotage™ 25M y empleando un gradiente de MeOH al 0-10 %/DCM proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₁₈H₁₅BrClN₃O₄ 450,99, 452,99 observado m/e: 452,00, 454,02 (M+H)⁺ (Tr 1,14 / 2 min).

Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[[6-cloro-5-[4-[4-(1-metilimidazol-2-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol]. Se añadieron 1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]imidazol (26,4 mg, 0,093 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (6,33 mg, 7,75 μ mol), y LiOH (0,065 ml, 0,194 mmol) a una mezcla en agitación de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[[5-(4-bromofenil)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (35,1 mg, 0,078 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,8 ml). La mezcla de reacción se puso en nitrógeno y se calentó a 90 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (30 ml) y NH₄Cl saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina preparativa usando una placa de gel de sílice de 500 micrómetros de 20 cm x 20 cm, que se desarrolló usando MeOH al 10 %/DCM. El material aislado de la placa se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 19 x 100 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10 %-90 %/agua + TFA al 0,05 %, seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 90 % / agua + TFA al 0,05 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron a presión reducida y se liofilizaron de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₈H₂₄ClN₅O₄ 529,15 observado m/e: 530,28 (M+H)⁺ (Tr 1,00/2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 8,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,81-7,88 (m, 7H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,55 (ct, J = 5,5 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28-4,29 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 5,8 Hz, 10,3 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 4,5 Hz, 10,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

Tabla 10. Los compuestos en la Tabla 10 se prepararon de acuerdo con los métodos en los Ejemplos 163 y 164, partiendo con los materiales de partida apropiados.

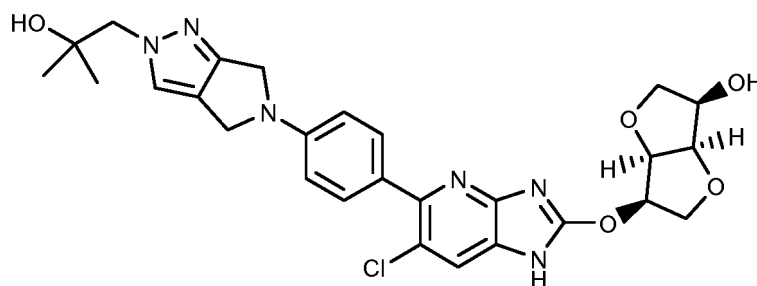
Número de Ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
165		517,16 R=H*
166		533,16 R=H*
167		517,28 R= H*

168		516,21 R= TBS*
169		517,20 R= TBS*
170		517,20 R= TBS*

*El material de partida de alcohol isomannido o bien no estaba protegido (como -OH) o era TBS protegido (como -OTBS) durante la reacción de acoplamiento del complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano usado para preparar los Ejemplos 164-170 en la Tabla 10. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción dando el alcohol desprotegido (-OH). El uso de protección TBS se observa en la entrada del espectro de masas de los Ejemplos 164-170 en la Tabla 10.

Los materiales de partida de dihidropirrol[3,4-c]pirazol sustituidos usados en las reacciones de acoplamiento de los Ejemplos 171-178 se prepararon usando procedimientos descritos en el documento WO 2011/028455, y modificaciones de los procedimientos conocidos por los expertos en la materia. El Ejemplo 173 usa una mezcla de regioisómeros 1-(ciclopropilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol y 2-(ciclopropilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol como el material de partida. El Ejemplo 177 se obtiene a partir del material de partida 2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol. El Ejemplo 176 usa N-etil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-sulfonamida como el material de partida; la sulfonamida de N-etil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-sulfonamida hidroliza en las condiciones de reacción para dar el Ejemplo 176.

Ejemplo 171

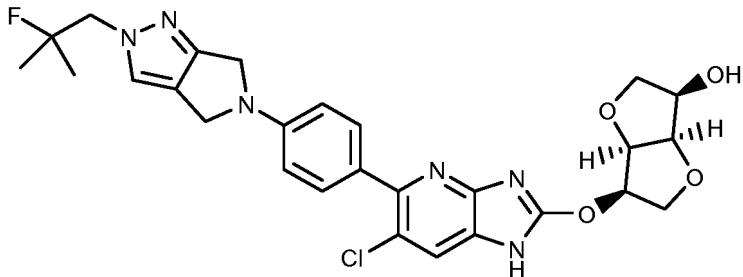


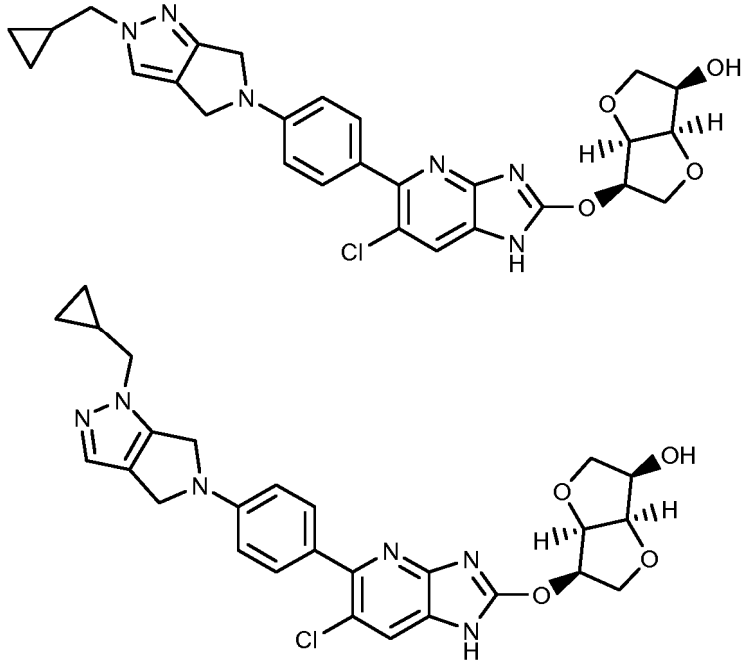
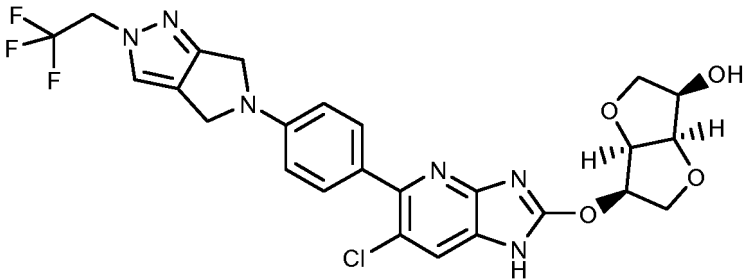
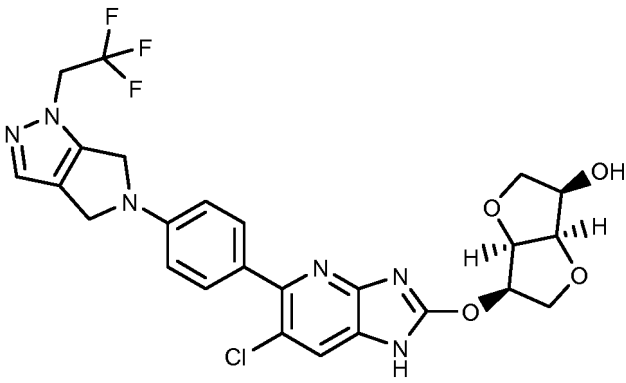
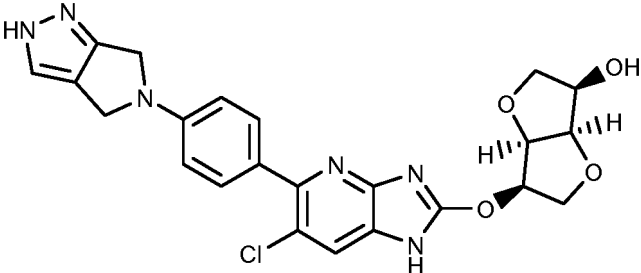
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

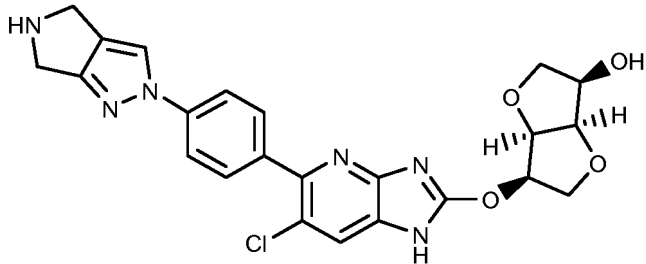
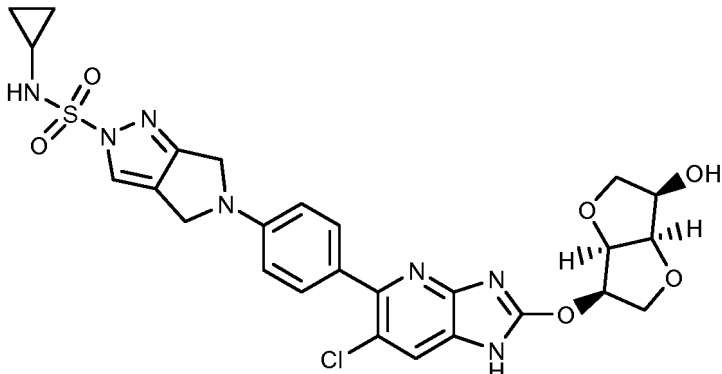
5 Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3,8 mg, 0,0041 mmol) y 1-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)-1H-pirrol (3,0 mg, 0,010 mmol) en dioxano (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Una solución de 1-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-2-il)-2-metil-propan-2-ol; ácido 2,2,2-trifluoroacético (68,7 mg, 0,233 mmol), K₃PO₄ acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y el intermedio 7 (72,0 mg, 0,124 mmol) en dioxano (1,2 ml) se
10 añadió a los catalizadores anteriores y la mezcla se protegió con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite a 110 °C durante 20 horas. La mezcla resultante se añadió a acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se colocó sobre una placa de sílice preparativa (1 x 1000u) que se desarrolló y la banda activa de UV se eluyó con acetato de etilo para dar un aceite
15 tras la evaporación. CL-EM: calculado para C₃₃H₄₃ClN₆O₆Si 682,27 observado m/e: 683,57 (M+H)⁺ (Tr 1,25/ 2,0 min).

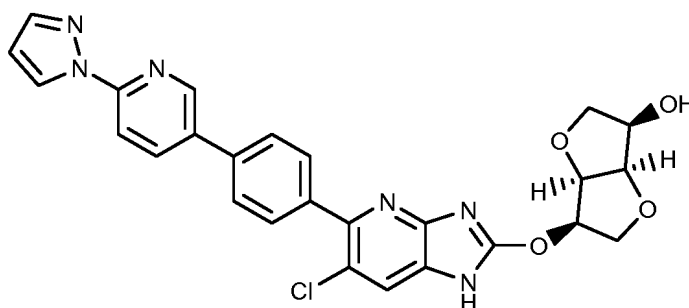
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de (3R,3aR,6R, 6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (48,8 mg, 0,07 mmol), ácido fórmico (1,5 ml) y KHSO₄ acuoso saturado (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se colocó en un refrigerador. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se
25 lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadieron 7 gotas de NaOH acuoso 3 N durante 15 minutos. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-80 %/agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro seguido de liofilización. CL-EM: calculado para C₂₇H₂₉ClN₆O₅ 552,19 observado m/e: 553,44 (M+H)⁺ (Tr 1,09 /
30 2,0 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,96 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H) y 1,20 (s, 6H).

Tabla 11. Los compuestos en la Tabla 11 se prepararon de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 171, partiendo de los materiales de partida apropiados.

Número de Ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
172		555,08

173		535,07 mezcla de regioisómeros
174		562,99
175		563,08
176		481,07

177		480,92
178		585,13

Ejemplo 179

5

(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

10 Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadieron 5-bromo-2-pirazol-1-il-piridina (0,879 g, 3,92 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)diclorometano (0,267 g, 0,327 mmol) y LiOH (2,72 ml, 8,17 mmol) a una mezcla en agitación del intermedio 8 (2,06 g, 3,27 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (2,4 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno, y después se calentó a 90 °C. Después de 4 horas,

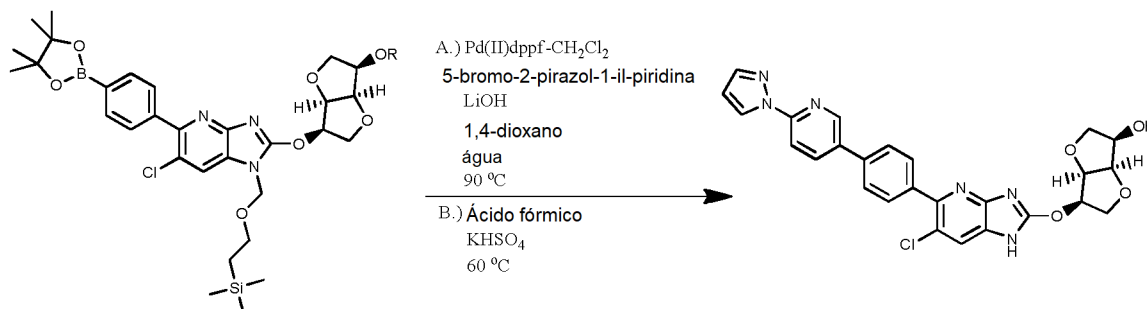
15 la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice de Biotage™ 40M y empleando un gradiente de EtOAc al 0-80 %/hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para C₃₂H₃₅ClN₆O₅Si 646,21 observado m/e: 647,53 (M+H)⁺ (Tr 1,32 / 2 min).

20 Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de ácido fórmico (6 ml, 156 mmol), KHSO₄ acuosos saturado (0,66 ml, 2,58 mmol) y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (1,67 g, 2,58 mmol) se agitó a 60 °C durante una

25 noche, y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH >11 a través de la adición de NaOH (6,24 g, 156 mmol) en agua (5 ml). Se añadió THF (10 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 a través de la adición de HCl concentrado. La mezcla bifásica se separó. La capa orgánica y el precipitado de color blanco resultante se concentraron a presión reducida, se volvieron a disolver en DMSO, y se filtraron antes de purificarse por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de

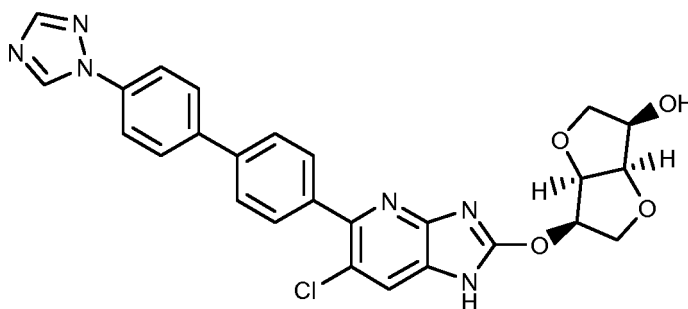
30 19 x 100 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo del 10 %-90 %/ agua + TFA al 0,05 % seguido

de un lavado abundante con acetonitrilo al 90 % / agua + TFA al 0,05 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con MeOH y se liofilizó de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516,13 observado m/e: 517,22 (M+H)⁺ (Tr 1,16 / 2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,8 Hz, 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81-7,83 (m, 6H), 6,84 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,56 (ct, J = 5,5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 6,0 Hz, 10 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 4,8 Hz, 10,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 7,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 8,5 Hz, 1H).



El alcohol de isomannido o bien no estaba protegido (como -OH) o era TBS protegido (como -OTBS) durante la reacción de acoplamiento usada para preparar el Ejemplo 179, como se muestra a continuación. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción dando el alcohol desprotegido (R=H).

Ejemplo 180

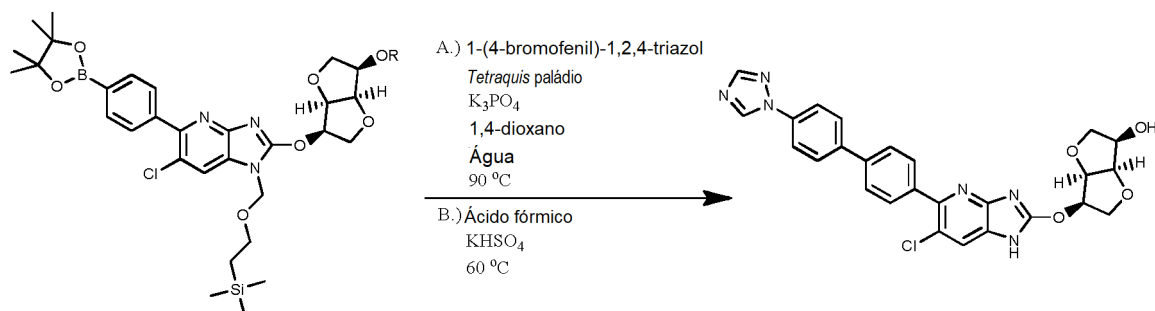


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadieron 1-(4-bromofenil)-1,2,4-triazol (0,557 g, 2,486 mmol), tetraquispaladio (0,383 g, 0,331 mmol) y fosfato potásico (1,407 g, 6,63 mmol) a una mezcla en agitación del intermedio 8 (1,044 g, 1,657 mmol) en dioxano (9 ml) y agua (2,4 ml). La mezcla de reacción se puso en nitrógeno antes de calentarse a 90 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se repartió entre EtOAc (100 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice de Biotage™ 40M y empleando un gradiente de EtOAc al 0-100%/hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para $C_{32}H_{35}ClN_6O_5Si$ 646,21 observado m/e: 647,01 (M+H)⁺ (Tr 1,26 / 2 min).

Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de ácido fórmico (3 ml, 68,8 mmol), KHSO₄ acuoso saturado (0,33 ml, 1,777 mmol) y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (1,15 g, 1,777 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche, y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH >11 a través de la adición de NaOH (2,75 g, 68,8 mmol) en agua (5 ml). Se añadió THF (5 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 a través de la adición de HCl concentrado. La mezcla bifásica se separó. La capa orgánica y el precipitado resultante de color blanco que se había formado se concentraron a presión reducida, se volvieron a disolver en DMSO, y se filtraron antes de purificarse por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 19 x 100 mm de Sunfire™ y eluyendo con un

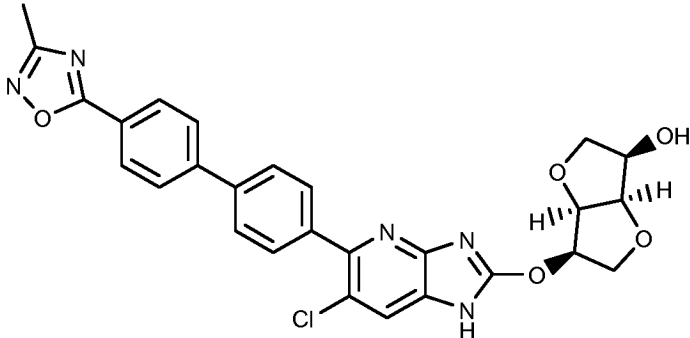
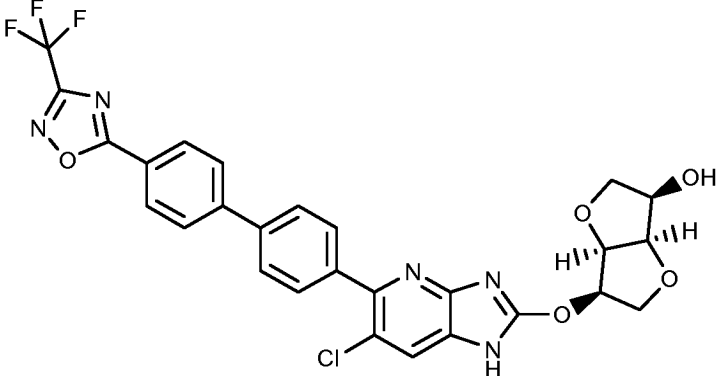
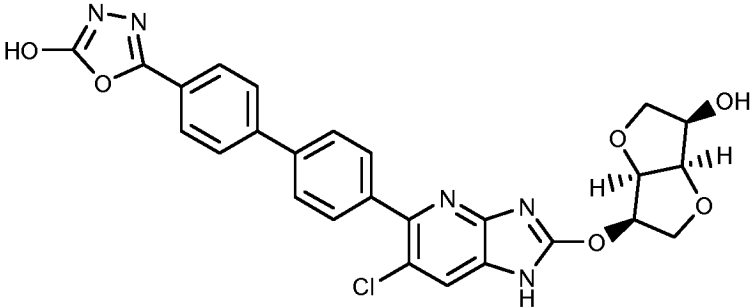
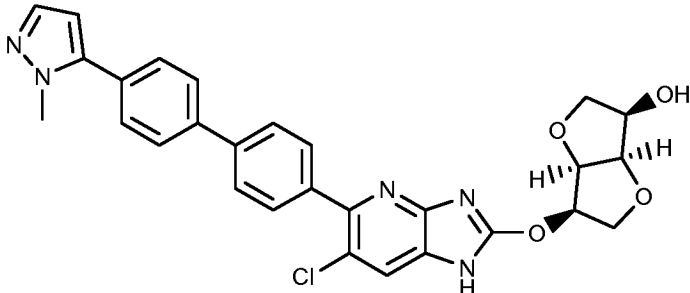
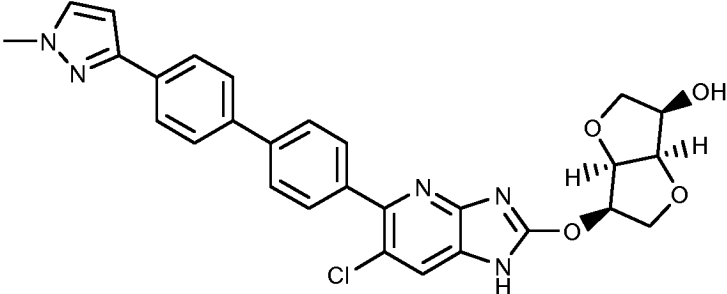
gradiente de acetonitrilo del 10 %-90 %/ agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 90 % / agua + TFA al 0,05 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con MeOH y se liofilizó de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516,13 observado m/e: 516,85 ($M+H$)⁺ (Tr 1,11 / 2 min); RMN 1H δ (ppm) (CD_3OD): 9,17 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82-7,97 (m, 4H), 7,78-7,80 (m, 5H), 5,56 (ct, J = 5,5 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 6,0 Hz, 10,0 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 5,0 Hz, 10,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 7,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 8,8 Hz, 1H).

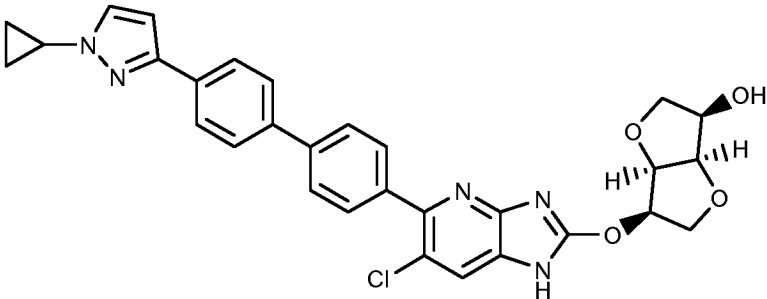
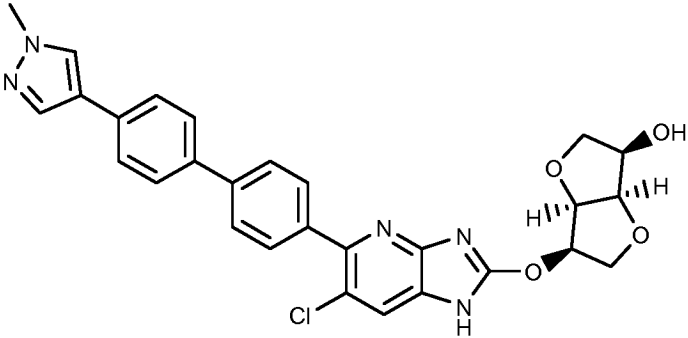
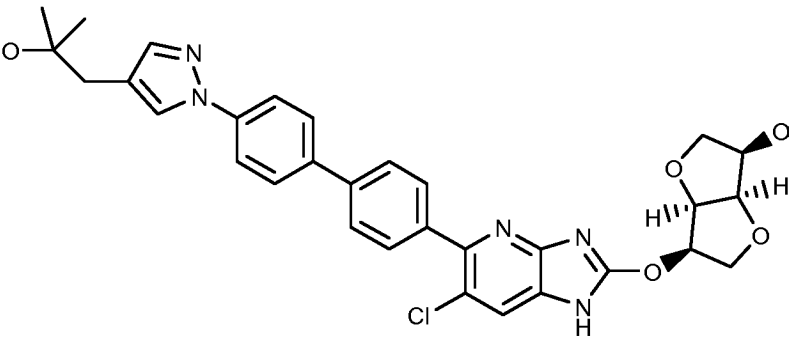
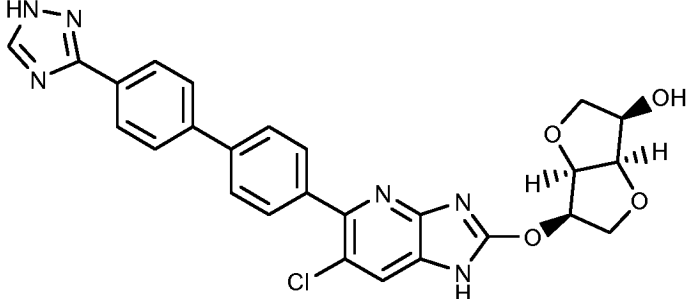
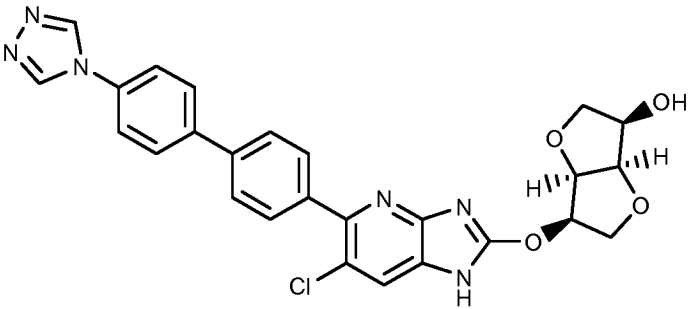


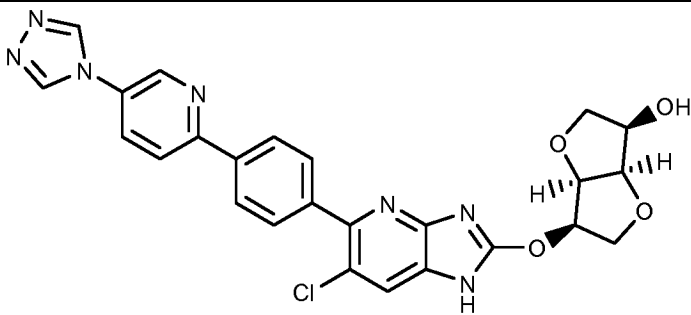
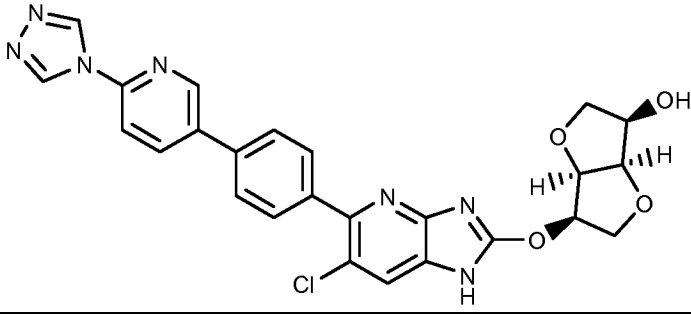
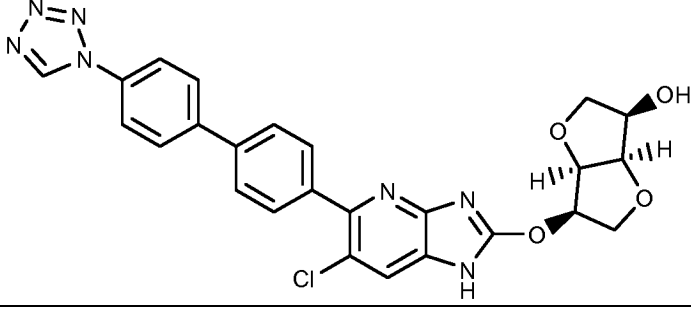
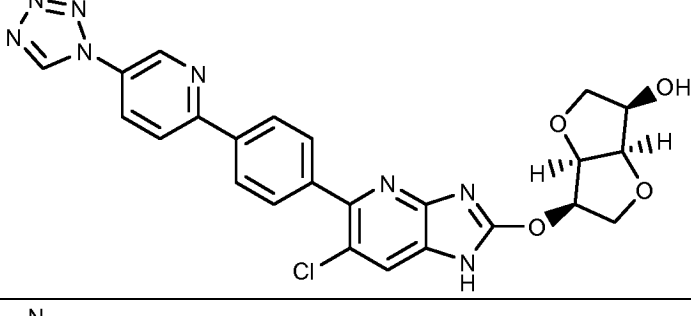
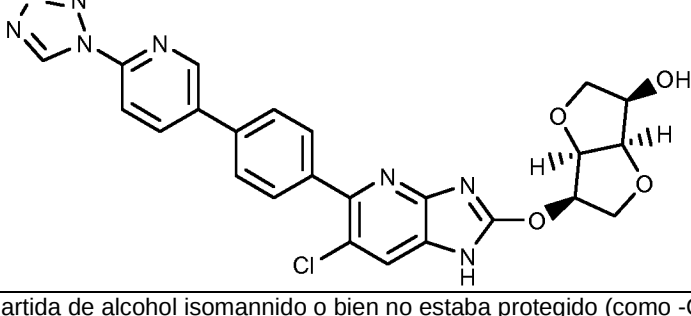
El material de partida de alcohol de isomannido o bien no estaba protegido (como -OH) o era TBS protegido (como -OTBS) durante la reacción de acoplamiento usada para preparar el Ejemplo 180, como se muestra a continuación. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción dando el alcohol desprotegido (R=H).

Tabla 12. Los compuestos en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con los métodos en los Ejemplos 179 y 180, partiendo de los materiales de partida apropiados.

Número de Ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
181		532,28 R=TBS*
182		558,36 R=H*

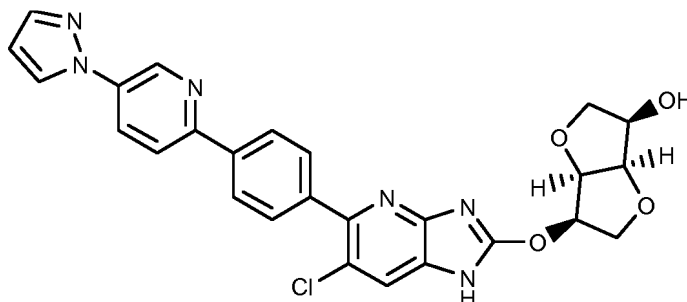
183		532,29 R=H*
184		586,32 R=H*
185		534,34 R=H*
186		529,97 R=H*
187		529,96 R=H*

188		556,43 R=H*
189		530,29 R=H*
190		587,97 R=H*
191		517,27 R=H*
192		517,34 R=TBS*

193		518,26 R=TBS*
194		518,41 R=H*
195		517,99 R=H*
196		518,98 R=H*
197		519,35 R=H*

*El material de partida de alcohol isomannido o bien no estaba protegido (como -OH) o era TBS protegido (como -OTBS) durante la reacción de acoplamiento usada para preparar los Ejemplos 181-197 en la Tabla 12. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción dando el alcohol desprotegido (-OH). El uso de protección TBS se observa en la entrada del espectro de masas de los Ejemplos 181-197 en la Tabla 12.

Ejemplo 198



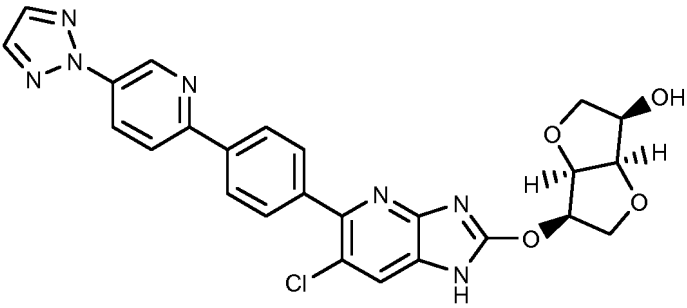
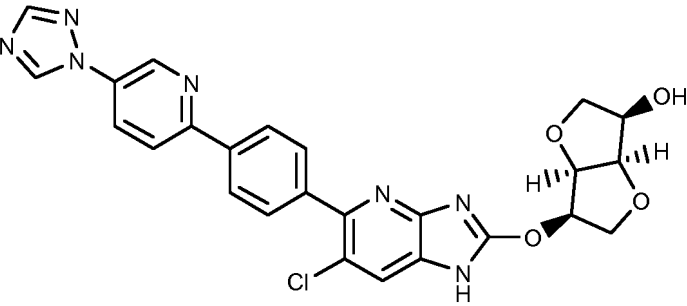
5 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(5-pirazol-1-il-2-piridil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

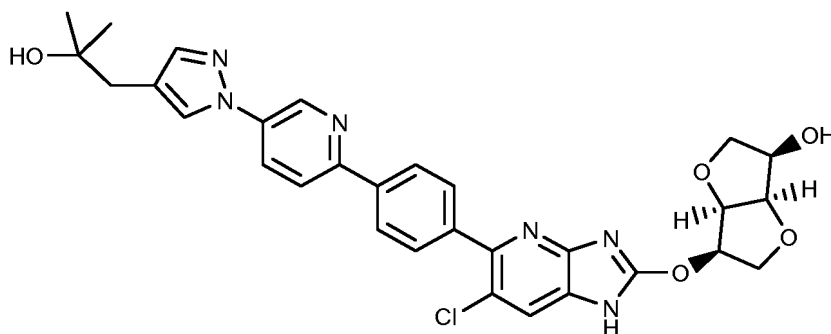
Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(5-pirazol-1-il-2-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla del intermedio 9 (81,0 mg, 0,123 mmol), pirazol (11,2 mg, 0,165 mmol), fosfato potásico (76,1 mg, 0,359 mmol) y yoduro de cobre (I) (5,0 mg, 0,026 mmol) se evacuó y se rellenoó con nitrógeno (3 x). Se añadieron trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (10 µl, 0,063 mmol) y DMF (0,25 ml) y la suspensión se calentó a 110 °C con agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se filtró a través de una capa de Celite™ y se enjuagó con EtOAc (75 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color ámbar. La cromatografía de capa fina preparativa del residuo usando dos placas de gel de sílice de 500 micrómetros de 20 cm x 20 cm, que se desarrolló usando EtOAc al 80 %/Hexanos proporcionó el producto deseado en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para C₃₂H₃₅ClN₆O₅Si 646,21 observado m/e: 647,45 (M+H)⁺ (Tr 1,27 / 2 min).

Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(5-pirazol-1-il-2-piridil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(5-pirazol-1-il-2-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (32,7 mg, 0,051 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y KHSO₄ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 °C con agitación. Después de 16,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 14 a través de la adición de NaOH 5 N (5,8 ml, 29 mmol). Se añadió THF (2 ml) a la mezcla de reacción, que se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 a través de la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color blanco. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-70 % / agua + TFA al 0,05 %, seguido de un lavado abundante de acetonitrilo al 70 % / agua + TFA al 0,05 % sólido seguido de la liofilización del etanol y benceno proporcionó el compuesto del título de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₆H₂₁ClN₆O₄ 516,13 observado m/e: 517,35 (M+H)⁺ (Tr 1,11 / 2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 9,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,6 Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,61 (ct, J = 5,2 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 6,8 Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,6, 1H).

Tabla 13. Los compuestos en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 198, partiendo de los materiales de partida apropiados.

Número de Ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
199		518,36

200		518,36
201		518,32

Ejemplo 202

5

(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-2-piridil]fenil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol]

10 Etapa A ácido 2-[1-[6-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]mran-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo. A una mezcla del intermedio 9 (196,6 mg, 0,298 mmol), 2-(1H-pirazol-4-il)acetato de metilo (87,2 mg, 0,622 mmol), fosfato potásico (191,9 mg, 0,904 mmol) y yoduro de cobre (I) (11,9 mg, 0,062 mmol) en un vial de 8 ml se le añadieron trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (20,0 µl, 0,127 mmol) y DMF (0,6 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 °C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (50 ml) y HCl 2 N (50 ml). La mezcla bifásica se filtró y los sólidos se recogieron. El filtrado bifásico se repartió, mientras que los sólidos se lavaron con EtOAc (2 x 30 ml). Cada uno de estos lavados de EtOAc se usó para extraer la capa acuosa. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. Los sólidos filtrados se lavaron con MeOH (30 ml), que se combinaron con el residuo del tratamiento y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 % proporcionó el compuesto deseado en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM: calculado para C₃₄H₃₇ClN₆O₇Si 704,22 observado m/e: 705,32 (M+H)⁺ (Tr 1,20 / 2 min).

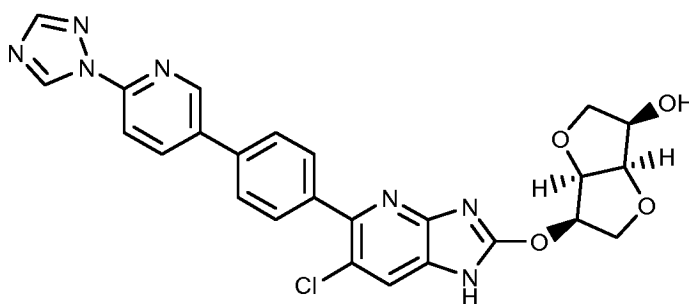
30 Etapa B 2-[1-[6-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo. Se añadió TMS-diazometano (2 M en hexanos, 0,15 ml, 0,300 mmol) a una solución en agitación de ácido 2-[1-[6-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acético (27,3 mg, 0,039 mmol) en MeOH (0,5 ml) y DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto deseado en forma de un residuo de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{35}H_{39}ClN_6O_7Si$ 718,23 observado m/e: 719,31 (M+H)⁺ (Tr 1,26 / 2 min).

Etapa C (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-2-piridil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,2 ml, 0,600 mmol) a una solución en agitación de 2-[1-[6-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo de la Etapa B en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 % proporcionó el compuesto deseado en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{36}H_{43}ClN_6O_6Si$ 718,27 observado m/e: 719,52 (M+H)⁺ (Tr 1,23 / 2 min).

Etapa D (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-2-piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-2-piridil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoxi-metil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (10,1 mg, 0,014 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y KHSO₄ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 °C con agitación. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de enfriarse a 0 °C en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 14 a través de la adición de NaOH 5 N (5,8 ml, 29,0 mmol). Se añadió THF (2 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 a través de la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color blanco. Este material se disolvió en DMSO / MeOH, y se purificó por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y se liofilizaron del etanol y benceno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: calculado para $C_{30}H_{29}ClN_6O_5$ 588,19 observado m/e: 589,28 (M+H)⁺ (Tr 1,10 / 2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 9,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,7 Hz, 8,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,58 (ct, J = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 5,4 Hz, 10,2 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 4,7 Hz, 10,2 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 203



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-il)-3-piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

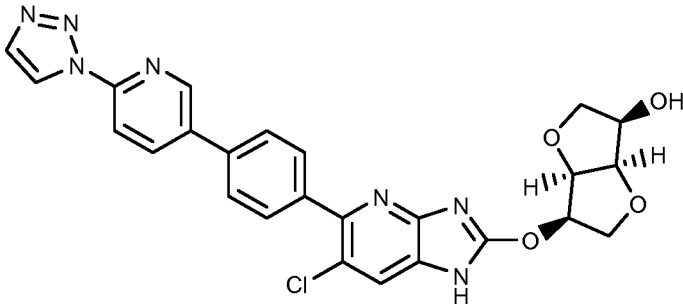
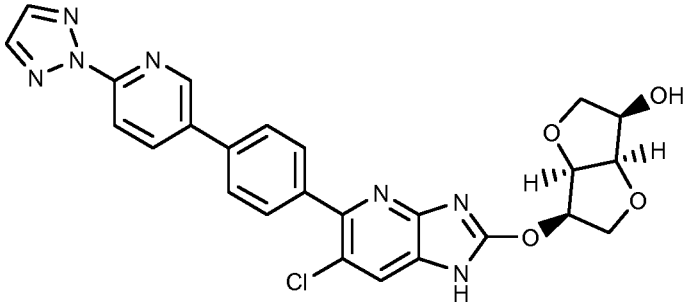
Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-il)-3-piridil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A una mezcla del intermedio 10 (89,7 mg, 0,136 mmol), 1,2,4-triazol (11,5 mg, 0,167 mmol), yoduro de cobre (I) (5,4 mg, 0,028 mmol) y fosfato potásico (71,8 mg, 0,338 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (10 µl, 0,063 mmol) y DMF (0,27 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 °C con agitación. Después de 25 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se filtró a través de una capa de Celite™ y se enjuagó con EtOAc (75 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa usando una placa de gel de sílice de 500 micrómetros de 20 cm x 20 cm, que se desarrolló

usando EtOAc al 85 % / Hexanos para dar un residuo incoloro. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 %, seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 % para dar el compuesto deseado en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para $C_{31}H_{34}ClN_7O_5Si$ 647,21 observado m/e: 648,45 ($M+H$)⁺ (Tr 1,27 / 2 min).

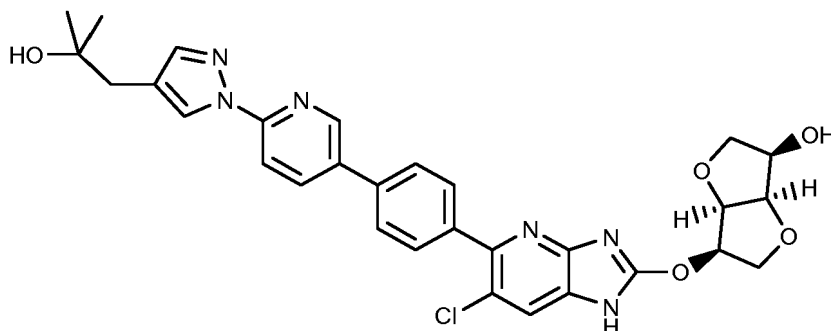
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-il)-3-piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

- 10 Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-il)-3-piridil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (29,2 mg, 0,045 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y $KHSO_4$ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 °C. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de enfriarse a 0 °C en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 14 a través de la adición de NaOH 5 N (5,8 ml, 29,0 mmol). Se añadió THF (2 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 a través de la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color blanco. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-80% / agua + TFA al 0,05 %, seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 80 % / agua + TFA al 0,05 % y seguido de la liofilización del etanol y benceno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{25}H_{20}ClN_7O_4$ 517,13 observado m/e: 518,30 ($M+H$)⁺ (Tr 1,10 / 2 min); RMN 1H δ (ppm) (CD_3OD): 9,42 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 2,4 Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (m, 4H), 5,59 (ct, J = 5,2 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 6,8 Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,7 Hz, 1H).
- 25

Tabla 14. Los compuestos en la Tabla 14 se prepararon de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 203, partiendo de los materiales de partida apropiados.

Número de Ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
204		518,36
205		518,36

Ejemplo 206



5 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[6-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-3-piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxil]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxil]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético. A una mezcla de 2-(1H-pirazol-4-il)acetato de metilo (36,9 mg, 0,263 mmol), intermedio 10 (147,3 mg, 0,223 mmol), fosfato potásico (152,9 mg, 0,720 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,8 mg, 0,046 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (15 µl, 0,095 mmol) y DMF (0,45 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 °C con agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (100 ml) y HCl 2 N (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de una capa de Celite™. El sólido del lecho superior del Celite™ se disolvió en DMA y se combinó con el filtrado bifásico. El sólido resultante se recogió por filtración de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo amarillo pálido. El sólido recogido de la filtración de la capa acuosa y el residuo de la capa orgánica se disolvieron en DMSO y MeOH y se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de TM y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo 100 % + TFA al 0,05 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM: calculado para C₃₄H₃₇ClN₆O₇Si 704,22 observado m/e: 705,13 (M+H)⁺ (Tr 1,24 / 2 min).

25 Etapa B 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxil]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo. Se añadió TMS-diazometano (2 M en hexanos, 0,06 ml, 0,120 mmol) a una suspensión en agitación del 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxil]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético y (60,4 mg, 0,086 mmol) en MeOH (1 ml). DCM (0,6 ml) se añadió a la mezcla de reacción para dar una solución de color amarillo. Se añadió TMS-diazometano adicional (2 M en hexanos, 0,04 ml, 0,080 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar un residuo de un residuo de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa usando dos placas de gel de sílice de 500 micrómetros de 20 cm x 20 cm, que se desarrollaron usando EtOAc al 75 % / hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para C₃₅H₃₉ClN₆O₇Si 718,23 observado m/e: 719,03 (M+H)⁺ (Tr 1,29 / 2 min).

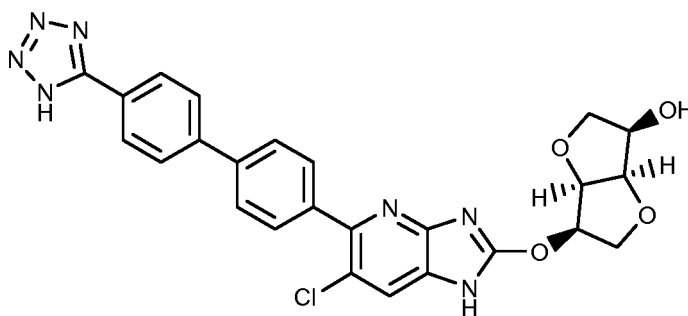
Etapa C ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxil]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético. Una mezcla de 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxil]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo (28,5 mg, 0,040 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y KHSO₄ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 °C con agitación. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml). Se formó un precipitado de color blanco durante el reparto. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 20 ml). Se añadió HCl 2 N (20 ml) a la capa de salmuera, disolviendo el precipitado de color blanco. La capa de salmuera / HCl 2 N se repartió con las capas orgánicas combinadas. Las capas acuosas se combinaron y el pH se ajustó a ~ pH 3 a través de la adición de HCl 2 N. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml) antes de combinarse con las capas orgánicas originales. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla de: ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxil]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético y 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxil]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo en forma de un residuo de color amarillo pálido. Este residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para C₂₈H₂₃ClN₆O₆ 574,14 observado m/e: 574,90 (M+H)⁺ (Tr 1,11 / 2 min).

Etapa D 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo.

Se añadió TMS-diazometano (2 M en hexanos, 25 µl, 0,050 mmol) a una solución nebulosa en agitación de la mezcla de ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético y 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo (23,1 mg) de la Etapa C en MeOH (0,7 ml) y DCM (0,7 ml). Se añadieron MeOH (0,5 ml), DCM (0,7 ml) y TMS-diazometano (20 µl, 0,040 mmol) adicionales a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 50 minutos, se añadió TMS-diazometano adicional (20 µl, 0,040 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 35 minutos, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para C₂₉H₂₅ClN₆O₆ 588,15 observado m/e: 588,95 (M+H)⁺ (Tr 1,15 / 2 min).

Etapa E (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[6-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-3-piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,13 ml, 0,390 mmol) a una solución en agitación de 2-[1-[5-[4-[2-[[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo de la Etapa D en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (0,05 ml, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción. Una hora más tarde, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 % y seguido de la liofilización del etanol y benceno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₃₀H₂₉ClN₆O₅ 588,19 observado m/e: 588,95 (M+H)⁺ (Tr 1,13 / 2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 8,78 (s ancho, 1H), 8,50 (s ancho, 1H), 8,28 (dd, J = 2,0 Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d ancho, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 4H), 7,69 (s ancho, 1H), 5,58 (ct, J = 5,3 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 5,6 Hz, 10,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 4,7 Hz, 10,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 6,9 Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).

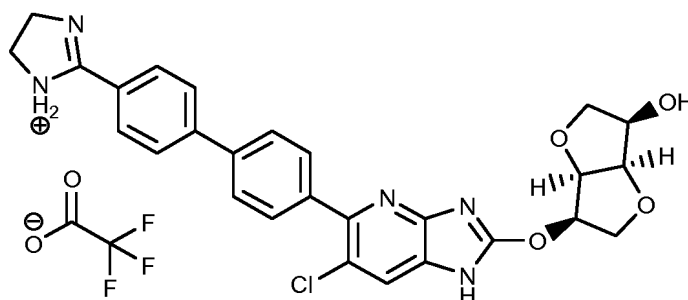
Ejemplo 207



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Una mezcla de intermedio 11 (27,9 mg, 0,059 mmol), azidotrimetilestaño (153,5 mg, 0,746 mmol) y tolueno (1 ml) se calentó a 110 °C con agitación. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de capa fina preparativa usando dos placas de gel de sílice de micrómetros de 20 cm x 20 cm, que se desarrollaron usando 90:9:1 DCM / MeOH / ácido acético para dar un sólido de color blanco. El producto se purificó de nuevo por cromatografía de capa fina preparativa usando una placa de gel de sílice de 500 micrómetros de 20 cm x 20 cm, que se desarrolló dos veces usando 90:9:1 DCM / MeOH / ácido acético para dar un sólido de color blanco. Este material se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y se liofilizaron del etanol y benceno para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para: C₂₅H₂₀ClN₇O₄ 517,13 observado m/e: 518,20 (M+H)⁺ (Tr 1,08/2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 5,56 (ct, J = 5,3 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 5,7 Hz, 10,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 4,8 Hz, 10,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 7,0 Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 208

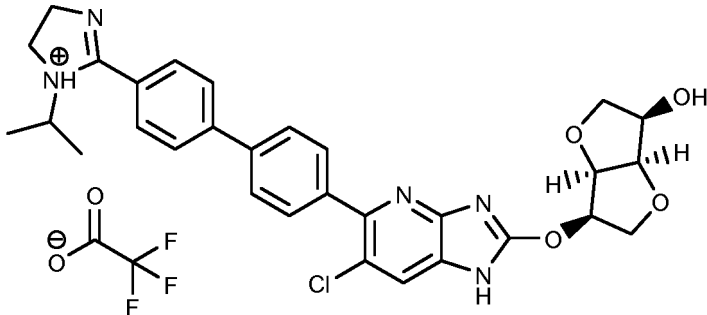
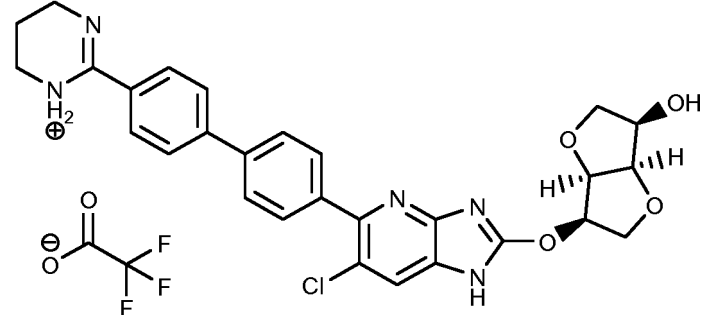


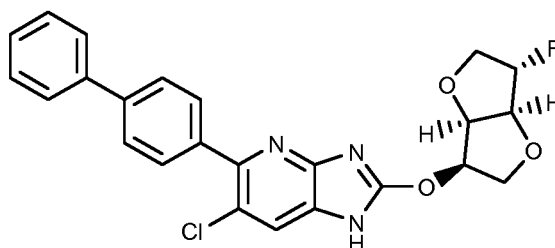
- 5 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[[6-cloro-5-[4-[4-(2,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol]

Una mezcla de intermedio 11 (28,4 mg, 0,060 mmol), etilendiamina (0,5 ml, 7,46 mmol) y disulfuro de carbono (6 μ l, 0,100 mmol) se calentó a 50 °C con agitación. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. La purificación del sólido por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 % y seguido de la liofilización del etanol y benceno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para: $C_{27}H_{24}ClN_5O_4$ 517,15 observado m/e: 518,14 ($M+H$)⁺ (Tr 0,98 / 2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,96-8,01 (m, 4H), 7,81-7,85 (m, 5H), 5,55 (ct, J = 5,4 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 6H), 3,90 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H).

Tabla 15. Los compuestos en la Tabla 15 se prepararon de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 208, partiendo de los materiales de partida apropiados.

Número de Ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
209		532,22
210		546,26

211		560,31
212		532,20

Ejemplo 213

5

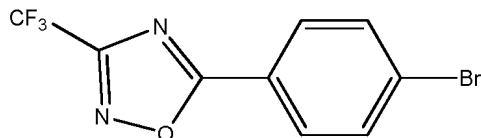
2-[[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

Etapa A 2-[[2-[[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano. Una solución en agitación del intermedio del Ejemplo 159 Etapa A (85,8 mg, 0,148 mmol) en DCM (1,5 ml) (en un vial de plástico de 20 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió DAST (0,12 ml, 0,908 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 21,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo antes de la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La suspensión bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida del residuo utilizando una columna de 4 g de sílice de RediSep Rf® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-50 % / hexano con un retenido de EtOAc al 50 % / hexano proporcionó el compuesto deseado en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para: C₃₀H₃₃ClFN₃O₄Si 581,19 observado m/e: 582,21 (M+H)⁺ (Tr 1,41 / 2 min).

Etapa B 2-[[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Una mezcla de 2-[[2-[[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (23,2 mg, 0,040 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y KHSO₄ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 °C con agitación. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla de reacción concentrada se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo incoloro. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm de Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20 %-100 % / agua + TFA al 0,05 % seguido de un lavado abundante con acetonitrilo al 100 % + TFA al 0,05 % y seguido de la liofilización del etanol y benceno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para: C₂₄H₁₉ClFN₃O₃ 451,11 observado m/e: 452,14 (M+H)⁺ (Tr 1,23 / 2 min); RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,86 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 4H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,59 (ct, J = 4,8 Hz, 1H),

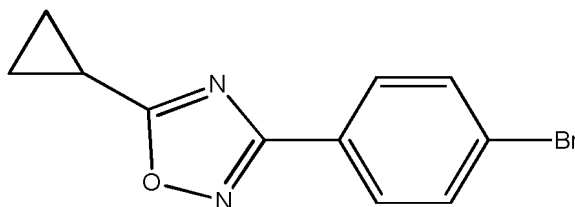
5,13 (dd, J = 2,4 Hz, 50,4 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 5,0 Hz, 11,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 4,03-4,08 (m, 2H), 3,97 (ddd, J = 2,5 Hz, 11,3 Hz, 41,1, 1H).

INTERMEDIO 13



5-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol Se añadió carbonildiimidazol (202 mg, 1,244 mmol) a una solución de ácido 4-bromobenzoico (208,4 mg, 1,037 mmol) en cloruro de metileno anhidro (2 ml). Después, se añadió 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina (173 mg, 1,348 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se disolvió en tolueno (2 ml) y calentó en un baño de aceite a 100 grados durante 18 horas. La solución se evaporó y el residuo se purificó sobre un gel de sílice Biotage 25 S, eluyendo con EtOAc/isohecano (0-5 % EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 8,08 (d, 2H) and 7,76 (d, 2H).

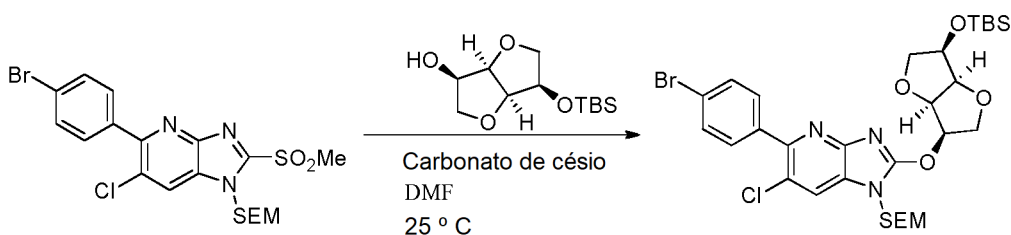
INTERMEDIO 14



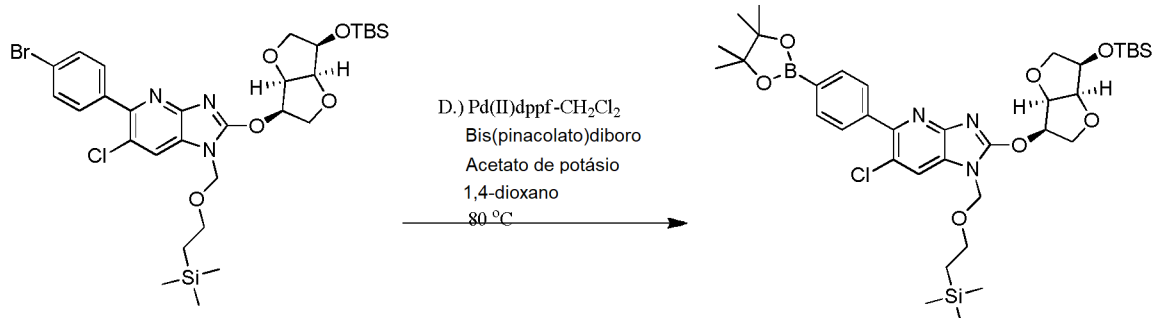
3-(4-bromofenil)-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol Se añadieron trietilamina (0,204 ml, 1,463 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,089 ml, 0,976 mmol) a una mezcla en agitación de 4-bromo-N'-hidroxi-benzamidina

(104,9 mg, 0,488 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó, se disolvió en tolueno y se volvió a evaporar. El residuo resultante se disolvió en tolueno (3 ml) y calentó en un baño de aceite a 110 °C durante 18 horas. La evaporación y la purificación de la mezcla resultante mediante TLC preparativa dio el compuesto del título. CL-EM: calculado para: C₁₁H₉BrN₂O 263,99 observado m/e: 265,18/ 267,18 (M+H)⁺ (Tr 1,25 / 2 min).

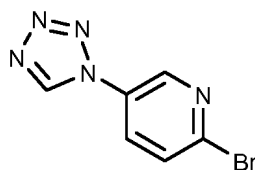
INTERMEDIO 15



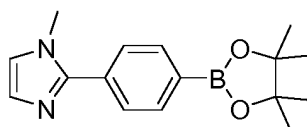
5-(4-bromofenil)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)hexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Se colocaron 5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (2,00 g, 3,87 mmol) y (3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (2,02 g, 7,74 mmol) en nitrógeno en DMF anhidra (15 ml). Después, se añadió carbonato de cesio (3,78 g, 11,61 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color oscuro. El aceite se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 100 g de Biotage eluido con acetato de etilo al 0-75 % en una mezcla 1:1 de diclorometano/hexano. Las fracciones del producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para C₃₀H₄₃BrClN₃O₅Si₂ 697,21 observado m/e: 698,17 (M+H)⁺ (Tr 3,19 / 4 min).

INTERMEDIO 16

- 5 Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,573 g, 6,20 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-
paladio (II) diclorometano (0,337 g, 0,413 mmol) y acetato potásico (1,014 g, 10,33 mmol) a una solución en
agitación de [(3R,3aR,6R,6aS)-3-[5-(4-bromofenil)-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-
2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano (intermedio 15, 1,44 g, 2,065 mmol) en DMF
(15 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 18 horas, y después de enfriarse a temperatura
ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de Celite™ y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo
(100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a
presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage 40M,
eluyendo con EtOAc/iso-hexano (EtOAc al 0-30 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido
de color amarillo claro. CL-EM: calculado para: C₃₆H₅₅BClN₃O₇Si₂ 743,34 observado m/e: 744,52 (M+H)⁺ (Tr 1,53 / 2
min)

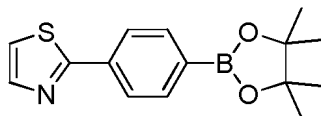
INTERMEDIO 17

- 20 2-bromo-5-(tetrazol-1-il)piridina. Se añadieron azida sódica (241,6 mg, 3,72 mmol) y ortoformiato de trietilo (1,0 ml,
6,01 mmol) a una solución en agitación de 5-amino-2-bromopiridina (511,8 mg, 2,96 mmol) en ácido acético (3 ml,
52,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se enfrió a
temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida. El sólido resultante de color rojo/pardo se repartió
entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se
combinaron, se lavaron con HCl 1 N (2 x 50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se
secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color ámbar. La cromatografía
ultrarrápida del sólido utilizando una columna de 40 g de sílice de RediSep Rf® y empleando un gradiente de MeOH
al 0-2 % / DCM con un retenido de MeOH al 2 % / DCM proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de
color amarillo claro. CL-EM: calculado para C₆H₄BrN₅ 224,97, 226,96 observado m/e: 226,22, 228,21 (M+H)⁺ (Tr
0,42 / 2 min).

INTERMEDIO 18

- 35 1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]imidazol. Una solución de 2-(4-bromofenil)-1-metil-1H-
imidazol (71,1 g, 300 mmol, 1 equiv.) en DMSO (660 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)-1,3,2-dioxaborolano (83,8 g, 329,92 mmol, 1,1 equiv.), dppfPdCl₂ (6,6 g, 9,03 mmol, 0,03 equiv.) y KOAc (88,2 g,
900 mmol, 3 equiv.) se agitó durante una noche a 85 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y
después se inactivó mediante la adición de 1200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 500 ml de
diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se
concentraron al vacío. El residuo resultante se aplicó en una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de
etilo/éter de petróleo (1:5-1:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color gris. CL-EM:
calculado para C₁₆H₂₁BN₂O₂ 284,17 observado m/e: 285 (M+H)⁺; RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 7,89 (2H, d, J=8,0 Hz),
7,65 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,14 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,97 (1H, d, J=1,2 Hz), 3,76 (3H, s), 1,36 (12H, s).

INTERMEDIO 19



- 5 El Intermedio 19 puede prepararse a partir del 2-(4-bromofenil)tiazol de acuerdo con el procedimiento descrito en Intermedio 18.

INTERMEDIO 20

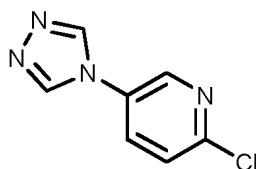


10

El Intermedio 20 puede prepararse haciendo reaccionar ácido [6-(1H-imidazol-2-il)-3-piridil]borónico con SEMCl.

INTERMEDIO 21

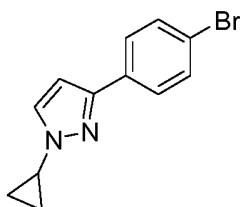
15



El Intermedio 21 puede prepararse haciendo reaccionar *N,N'*-bis(dimetilaminometileno)-hidrazina con 6-cloropiridin-3-amina.

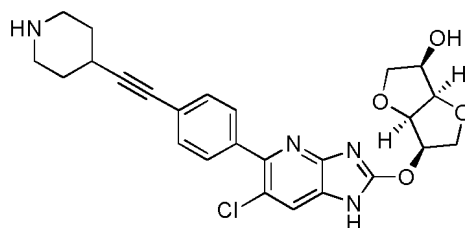
20

INTERMEDIO 22



- 25 **3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-pirazol.** Una solución de 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol (302 g, 1,35 mol), ácido ciclopropilborónico (233 g, 2,71 mol), acetato de cobre (II) (246 g, 1,35 mol), 4-(dimetilamino)piridina (662 g, 5,42 mol), carbonato de cesio (1103 g, 3,39 mol) y 1,4-dioxano (8 l) se agitó a 90 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de filtrarse a través de Celite™, que se lavó con EtOAc (4 l). El filtrado se acidificó a pH 5 con HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (12 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó en una columna ISCO de 1500 g eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20 %/Heptano para proporcionar el compuesto del título. CLEM: calculado para C₁₂H₁₁BrN₂ 262,01,264,01, observado m/e: 263,04, 265,06 (M+H)⁺ (Tr 1,19 / 2 min).
- 30

Ejemplo 214



(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A: 4-((4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)hexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se colocaron 5-(4-bromofenil)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)hexa-hidro-furo[3,2-b]furan-3-il)oxi)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (intermedio 15, 63 mg, 0,090 mmol), 4-etinil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,108 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,014 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,4 mg, 0,007 mmol) en nitrógeno en trietilamina anhidra (0,5 ml). Mientras que se enfriaba la mezcla en un baño de hielo seco/acetona, se aplicó un vacío fuerte y posteriormente se introdujo nitrógeno (3 x). La mezcla se retiró del baño de hielo, se cerró herméticamente con una tapa de teflón y se calentó a 50 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite™, y se enjuagó con acetato de etilo hasta que el filtrado fue incoloro. Después, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL-EM: calculado para C₄₂H₆₁ClN₄O₇Si₂ 824,38 observado m/e: 825,45 (M+H)⁺ (Tr 3,34 / 4 min).

Etapa B: (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

Se puso 4-((4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo sin purificar (0,090 mol teórico) de la Etapa A en nitrógeno en ácido fórmico (1,0 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio (0,2 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con metanol (5 ml), se enfrió a 5 °C en un baño de hielo, y se basificó a pH 14 usando una solución acuosa de NaOH 6 N. La mezcla se agitó a pH 14 durante 10 minutos, después se añadió gota a gota HCl acuoso concentrado hasta que el pH fue pH 7. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El sólido resultante de color amarillo se disolvió en DMSO y se sometió a cromatografía usando una HPLC preparativa de fase inversa Gilson eluido con acetonitrilo al 0-60 % en agua (TFA al 0,1 %) durante 10 minutos. Las fracciones del producto deseado se combinaron, se congelaron a -78 °C y se liofilizaron a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo. CL-EM: calculado para C₂₅H₂₅ClN₄O₄ 480,16 observado m/e: 481,14 (M+H)⁺ (Tr 1,43 / 4 min). RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,80 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,53 (1H, m), 4,95 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,27 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 9,5, 6,0 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 10,0, 4,9 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 8,0, 7,0 Hz), 3,58 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,42 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,09 (1H, m), 2,17 (2H, m), 1,96 (2H, m).

Como alternativa, puede prepararse (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Etapa A: (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromofenil)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

Se puso (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromofenil)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (intermedio 7, 527 mg, 0,904 mmol) en nitrógeno en ácido fórmico (2,5 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de potasio (0,4 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 9 horas. La mezcla se enfrió y se añadió lentamente a bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se disolvió en metanol (5 ml) y se basificó con hidróxido sódico acuoso 3 N (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (6 ml). La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 25 g de Biotage eluido con metanol al 0-5 % en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron a alto vacío para obtener un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₁₈H₁₅BrClN₃O₄ 452,69 observado m/e: 454,02 (M+H)⁺ (Tr 1,84 / 4 min).

Etapa B: (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

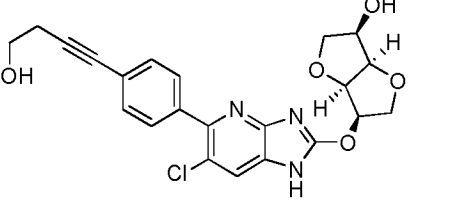
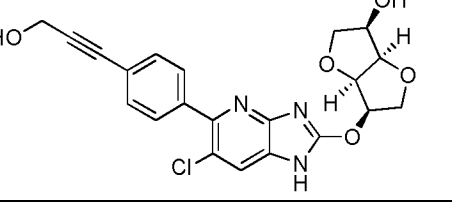
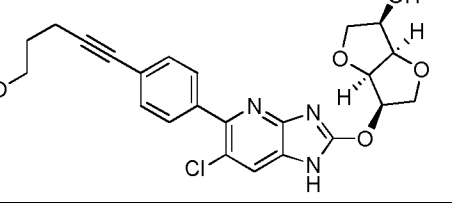
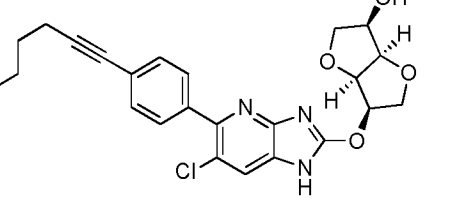
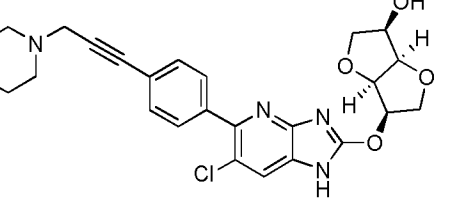
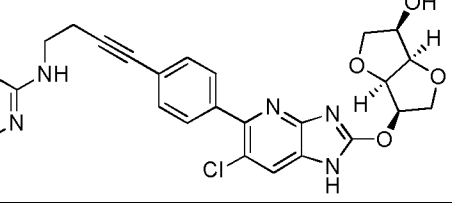
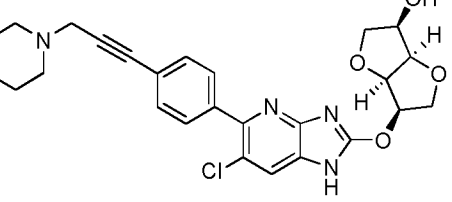
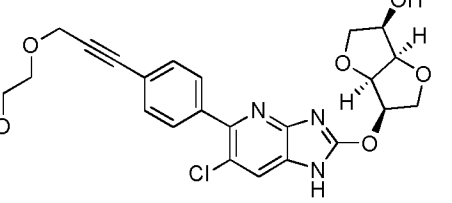
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromofenil)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (25 mg, 0,055 mmol), 4-etinilpiperidina (10,5 mg, 0,072 mmol), yoduro de cobre (I) (2,1 mg, 0,011 mmol), cloro(tri-terc-butyl)-2-[(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (5,7 mg, 0,011 mmol, preparado por un procedimiento análogo a procedimientos descritos en J. AM. CHEM. SOC. 2010, 132, 14073-14075) y carbonato de cesio (54,0 mg, 0,166 mmol) se colocaron en nitrógeno en tolueno desgasificado seco (138 µl) y dimetilacetamida (138 µl). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El residuo resultante se diluyó con dimetilformamida (0,7 ml), después se filtró a través de un disco de filtro (0,45 micrómetros). El material se purificó por purificación HPLC de fase inversa usando acetonitrilo al 0-100 % en agua durante 10 minutos. La fracción del producto deseado se

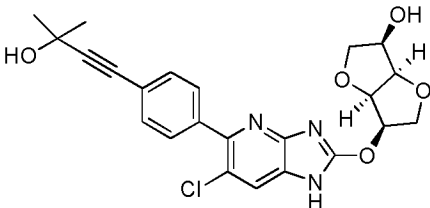
concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$ 480,16 observado m/e: 481,14 ($M+H$)⁺ (Tr 1,43 / 4 min). RMN 1H δ (ppm) (CD_3OD): 7,80 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,53 (1H, m), 4,95 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,27 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 9,5, 6,0 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 10,0, 4,9 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 8,0, 7,0 Hz), 3,58 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,42 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,09 (1H, m), 2,17 (2H, m), 1,96 (2H, m)

5

Tabla 16. Los compuestos en la Tabla 16 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 214, partiendo de los materiales de partida apropiados.

Número de Ejemplo	Estructura	Espectro HPLC-masa m/e
215		466,12
216		480,12
217		497,18
218		480,19
219		442,15
220		482,18

221		442,15
222		428,13
223		456,15
224		468,20
225		497,18
226		519,17
227		510,20
228		486,15

229		455,13
-----	---	--------

Ejemplo biológico 1

AMPKSAMSF (ensayo de activación de AMPK *in vitro*)

El complejo 1 de AMPK humana recombinante (que contiene $\alpha 1\beta 1\gamma 1$) se obtuvo de un sistema de expresión de baculovirus. Los virus recombinantes se generaron por cotransfección de clones AMPK/pBacPak9 con ADN de baculovirus Baculogold (Pharmingen) en células 21 de *Spodoptera frugiperda* de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cada ronda de amplificación del virus se realizó durante 5 días en medio de Grace que contenía suero al 10 %. El virus que se había sometido a tres rondas de amplificación se usó para todos los procedimientos de producción de proteínas. Para expresar el complejo de AMPK, las células sf21 se adaptaron a medio sin suero (SF900 II, Invitrogen) por dilución secuencial a partir de soluciones madre que contienen suero en medio SF900II y se mantuvieron en matraces de agitación a 90 rpm a 27 °C. El complejo enzimático AMPK recombinante se produjo por infección triple, un virus recombinante para cada una de las subunidades, en células sf21 en condiciones sin suero. Las células se infectaron en fase logarítmica, 1×10^6 células/ml, a una multiplicidad de infección de ~5. Las células se recogieron por centrifugación a 10 000 x g durante 15 minutos después de 72 horas de infección con virus. El sedimento de células de insecto de 2 litros de cultivo se resuspendió en 50 ml de tampón de lisis (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, NaF 50 mM, Na PPI 30 mM, sacarosa 0,25 M, ZnCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, 0,4 mg/ml de digitonina) y se sometió a dos ciclos de lisis por congelación-descongelación en un baño de etanol con hielo seco. El material insoluble se retiró por centrifugación a 10 000 x g y el sobrenadante se fraccionó con el uso de polietilenglicol (PEG). La fracción de proteínas que precipita entre un 2,5 y un 6 % de PEG se usó para purificación adicional usando una etapa de Blue-Sepharose (Zhou et al., J. Clin. Invest. 108, 1167-1174, 2001).

El ensayo de activación de AMPK *in vitro* se realiza en un volumen de 30 μ l en una placa de 384 pocillos. Las reacciones enzimáticas se reunieron en una placa de microvaloración añadiendo 15 μ l de enzima 2X en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,3, MgCl₂ 5 mM, DTT 3 mM, Brij 35 al 0,01 % y cinasa CamK, para activar AMPK) a los pocillos que contenían DMSO o compuesto. La reacción se inició con la adición de 15 μ l de mezcla de sustrato 2X que contenía ATP 200 μ M y SAMS marcado de forma fluorescente (5-FAM-HMRSAMSGHLVKRR-COOH) 3,0 μ M en tampón de ensayo. Después de 45 minutos de incubación a 25 °C, la reacción se detuvo por la adición de 70 μ l de tampón de detención (HEPES 100 mM, pH 7,3, EDTA 40 mM, Brij 35 al 0,015 %). El producto 5-FAM SAMS fosforilado se evaluó usando un lector de microfluidos Caliper EZ Reader LabChip. La conversión del producto se determina calculando las alturas máximas del sustrato y el producto y presentando la relación de los picos producto/(producto + sustrato). Los datos de valoración de 10 puntos se expresaron como el % de la activación máxima de AMP. Los resultados se representaron usando un ajuste de 4 parámetros y el punto de inflexión que refleja el 50 % de la activación máxima se presentó como la CE₅₀. El % de activación máxima de AMP para los compuestos seleccionados se proporciona en la siguiente tabla.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de los ejemplos 1-229, se ensayaron en el ensayo de activación de AMPK *in vitro* usando el complejo 1 de AMPK humana recombinante (que contiene $\alpha 1\beta 1\gamma 1$) y se encontró que obtenían más de un 50 % de la activación máxima de AMP del complejo 1 de AMPK humana (que contiene $\alpha 1\beta 1\gamma 1$) y valores de CE₅₀ de menos de 10 micromolar. Se encontró que los compuestos preferidos de la presente invención tienen valores de CE₅₀ de menos de 0,1 micromolar en el ensayo de activación de AMPK *in vitro* usando el complejo 1 de AMPK humana recombinante.

Activación máxima de AMP para compuestos seleccionados

N.º de ejemplo	% de activación máxima de AMP del complejo 1 de AMPK humana	CE50 (nM)
3	681 %	1
29	798 %	7
30	852 %	24
79	661 %	5
111	813 %	28
130	440 %	47
140	668 %	38
159	373 %	4
163	362 %	0,3
171	252 %	1
172	249 %	2

177	368 %	18
178	223 %	1
179	292 %	0,9
180	350 %	0,3
190	374 %	1
202	372 %	1
207	289 %	0,5
214	386 %	6

Ejemplo biológico 2

Fosforilación de la acetil CoA carboxilasa por activadores de AMPK en ratones db/+:

5 Para evaluar el potencial de los activadores de AMPK de aumentar la fosforilación de la acetil CoA carboxilasa (ACC) en el hígado y músculo esquelético, a ratones db/+ se les administró activadores de AMPK a las 2 o 7 h antes de la evaluación, donde se compararon los niveles de ACC fosforilada (p-ACC)/ACC total en los tejidos de ratones tratados con vehículo y compuesto. En resumen, los ratones se anestesiaron usando anestesia gaseosa con isoflurano al 1-4 % administrado hasta hacer efecto mediante cono nasal. Una vez anestesiados, se retiran muestras de hígado y músculo esquelético (gastrocnemio), se congelan rápidamente en nitrógeno líquido y se homogeneizan. Los homogeneizados se analizan para la concentración de proteínas y se ensayan cantidades iguales de proteína para los niveles de ACC total y fosforilada (p-ACC) usando el kit de ensayo Meso Scale Discovery's Multi-array. Las placas de ensayo MSD contienen un electrodo superficial que se recubre con estreptavidina. La muestra de proteína se une a estreptavidina. El anticuerpo primario específico de ACC o p-ACC se une a la proteína y un anticuerpo secundario marcado con MSD SULFO-TAG después se une al anticuerpo primario. El electrodo superficial de la placa MSD responde a un estímulo eléctrico y causa que los marcadores SULFO-TAG se unan a ACC y p-ACC para emitir una señal de luz en proporción a la cantidad de p-ACC o ACC total presente. La relación de los niveles de p-ACC/ACC total se determina para cada muestra y la relación de los niveles de p-ACC/ACC total para ratones tratados con activadores de AMPK está significativamente elevada en comparación con la relación de los tratados con el vehículo de control (las elevaciones significativas se describen como diferencias en las $p < 0,05$).

Ejemplo biológico 3

Inhibición de la síntesis de ácidos grasos (FAS) por activadores de AMPK en ratones db/+:

Para determinar el efecto de los activadores de AMPK sobre la síntesis de ácidos grasos (FAS) en el hígado, se determina el efecto de la administración previa oral de compuestos sobre la cantidad de ^3H incorporado en los triglicéridos hepáticos como se describe por Sakurai T, Miyazawa S, Shindo Y, y T. Hashimoto (Biochim Biophys Acta. 1974 sep 19; 360 (3):275-88). En resumen, a los ratones (db/+, Jackson Laboratory, Maine) se les administra por vía oral activadores de AMPK a tiempo = -8 h. Entonces, a tiempo = -1 h, se inyecta a los ratones 0,5 ml de NaCl 0,15 M que contiene 0,2 mCi de agua ^3H por 100 g de peso corporal. A tiempo 0, se sacrifica a los ratones mediante dislocación cervical y se recogen los hígados para el análisis de FAS. Para analizar los hígados para FAS, las muestras de hígado se calientan a 90 °C durante 5 horas en una solución de KOH 4 M/etanol al 50 %. Entonces, se extrae el hidrolizado alcalino del hígado con hexano y se acidifica hasta un pH < 2 con H_2SO_4 10 M. Los ácidos grasos del hígado entonces se extraen del hidrolizado acidificado con hexano adicional, se secan con un chorro de aire caliente, después se vuelven a suspender en líquido de centelleo y se cuentan en un contador beta. La cantidad de ácidos grasos sintetizados por gramo de hígado se calcula basándose en la cantidad de ^3H incorporado en los triglicéridos hepáticos. La cantidad de ácidos grasos radiomarcadores con ^3H sintetizados en ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente menor que la cantidad de ácidos grasos radiomarcados con ^3H sintetizados en los ratones de control.

Ejemplo biológico 4

Estudio *in vivo* para el tratamiento con un activador de AMPK en ratones (ensayo de tolerancia a la glucosa):

Los ratones DIO se tratan simultáneamente con una dosis eficaz de un activador de la proteína cinasa activada por AMPK.

50 Materiales y métodos: Se usan ratones C57BL/6NT macho (Taconic, 16-18 semanas de edad al inicio de la administración de fármaco). A los ratones se les da acceso libre a agua y una dieta rica en grasas D12492 (Research Diet Inc.). Se mantienen en una instalación para animales que se mantiene a una temperatura de 23 ± 2 °C, un 55 ± 15 % de humedad relativa y en un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad (7:00-19:00) durante un periodo de cuarentena y aclimatación de 1 semana. Entonces a los animales se les administra vehículo (5 ml/kg de metilcelulosa al 0,5 % en agua destilada) por sonda oral dos veces al día a las 9 AM y 5 PM. Después de 9 días, se observa peso corporal estable. El siguiente día (día -1), los ratones se dejan en ayunas durante 4 horas y se extrae sangre de la cola para determinar los niveles de glucosa e insulina. Los animales se clasifican en grupos basados en

los niveles de glucosa en plasma, insulina y peso corporal ($n = 8$). Se registra el peso corporal y la comida en el depósito en el día 0 antes de iniciar la dosificación del compuesto. A uno de los grupos se le administra por vía oral el vehículo, mientras que al segundo grupo se le administra un activador de la proteína cinasa activada por AMPK de la presente invención a una dosis de 30 mg/kg (5 ml/kg) dos veces al día durante 12 días por sonda oral. Se miden el peso corporal y la ingesta de alimento en días alternos. En el día 5, los animales se dejan en ayunas 4 horas para medir los niveles de glucosa en plasma e insulina después de la dosis de la mañana. El día 12, se miden el peso corporal y la ingesta de alimento y los animales reciben su última dosis de la mañana. Los ratones se dejan de nuevo en ayunas 4 horas, se recoge sangre en el punto temporal establecido ($t = 0$ min), y después se exponen a dextrosa por vía oral (2 g/kg). Los niveles de glucosa en plasma e insulina se determinan extrayendo sangre de la cola a los 20 y 90 minutos después de la exposición a dextrosa. El perfil de desplazamiento de la glucosa en plasma y la insulina desde $t = 0$ hasta $t = 90$ min se usa para integrar un área bajo la curva (ABC) para cada tratamiento. Los valores de porcentaje de inhibición para cada tratamiento se generan a partir de los datos de ABC normalizados para los ratones C57BL/6NT alimentados con D7012. Los compuestos preferidos de la presente invención reducen significativamente el ABC de glucosa y/o insulina del día 12 durante el ensayo de tolerancia a glucosa oral después de una dosis oral en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg.

Ejemplo biológico 5

Estudios de ingesta aguda de alimentos en ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO): Procedimiento general

Se usan ratones DIO adultos en estos estudios. Después de al menos 2 días de aclimatación a las condiciones del vivario (humedad y temperatura controladas, luces activas durante 12 horas de las 24 horas) se retira el alimento (D12492 (Research Diet Inc.) de las jaulas de los roedores. Un activador de AMPK de la presente invención o el vehículo se administra por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa antes de devolver una cantidad conocida de alimento a la jaula. El intervalo óptimo entre la administración y la presentación de alimento se basa en la semivida del compuesto basándose en el momento en que las concentraciones en el cerebro del compuesto son máximas. Se mide la comida restante a varios intervalos. Se calcula la ingesta de alimento como los gramos de alimento comido por gramo de peso corporal dentro de cada intervalo de tiempo y se compara el efecto supresor del apetito del activador de AMPK con el efecto del vehículo. La ingesta de alimento de los ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente menor que la ingesta de alimento de los ratones de control.

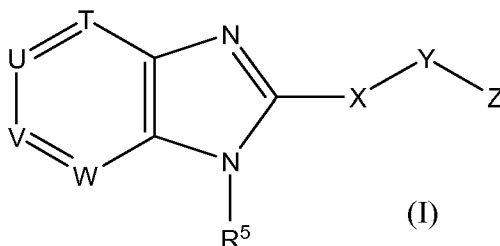
Ejemplo biológico 6

Estudios de reducción crónica del peso en ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO): Procedimiento general

Se usan ratones DIO adultos en estos estudios. Tras el destete o poco después, las ratas o los ratones se vuelven obesos debido al acceso exclusivo a dietas que contienen grasa y sacarosa en proporciones mayores que en la dieta de control. La dieta usada para inducir la obesidad es pienso Research Diets D12451 (45 % de grasas). Los roedores ingieren el pienso hasta que son significativamente más pesados y tienen una proporción mayor de grasa corporal que las ratas con la dieta de control, a menudo 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (de 1 a 4 por día) o infusiones continuas de un activador de AMPK de la presente invención o el vehículo por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. Se mide la ingesta de alimento y el peso corporal diariamente o más frecuentemente. Se calcula la ingesta de alimento como los gramos de alimento comido por gramo de peso corporal dentro de cada intervalo de tiempo y se compara el efecto supresor del apetito y de pérdida de peso del activador de AMPK de la presente invención con el efecto del vehículo. La pérdida de peso de los ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente mayor que la pérdida de peso de los ratones de control.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula estructural I:



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

T es N;
U es CR¹;
V es CR²;
W es CR⁴;
X se selecciona entre:

- (1) -O- y
(2) -O-CH₂-

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, NH₂, alquilo C₁₋₆, CO₂H, CO₂alquilo C₁₋₆, COalquilo C₁₋₆, fenilo y -CH₂fenilo;
Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo C₃₋₁₀,
(2) cicloalquenilo C₃₋₁₀,
(3) cicloheteroalquilo C₂₋₁₀ y
(4) cicloheteroalquenilo C₂₋₁₀;

en donde cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;
Z se selecciona entre:

- (1) oxo,
(2) -CF₃,
(3) -alquilo C₁₋₆,
(4) -(CH₂)_t-halógeno,
(5) -(CH₂)_nCO₂H,
(6) -(CH₂)_nOH y
(7) -(CH₂)_nSO₂alquilo C₁₋₆,

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂ y en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;
cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) CN,
(4) CF₃,
(5) -alquilo C₁₋₆,
(6) -alquienilo C₂₋₆,
(7) -alquinilo C₂₋₆,
(8) -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₁₀,
(9) -(CH₂)_pcicloalquilC₃₋₇-arilo,
(10) -(CH₂)_pcicloalquilC₃₋₇-heteroarilo,
(11) -(CH₂)_pcicloalquenilo C₄₋₁₀,
(12) -(CH₂)_pcicloalquenil C₄₋₇-arilo,
(13) -(CH₂)_pcicloalquenil C₄₋₇-heteroarilo,
(14) -(CH₂)_pcicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
(15) -(CH₂)_pcicloheteroalquenilo C₂₋₁₀,
(16) -(CH₂)_parilo,

- (17) $-(CH_2)_p$ aril-alquilo C_{1-8} ,
 (18) $-(CH_2)_p$ aril-alqueno C_{2-8} ,
 (19) $-(CH_2)_p$ aril-alquino C_{2-8} -alquilo C_{1-8} ,
 (20) $-(CH_2)_p$ aril-alquino C_{2-8} -cicloalquilo C_{3-7} ,
 5 (21) $-(CH_2)_p$ aril-alquino C_{2-8} -cicloalqueno C_{3-7} ,
 (22) $-(CH_2)_p$ aril-alquino C_{2-8} -cicloheteroalquilo C_{2-10} ,
 (23) $-(CH_2)_p$ aril-alquino C_{2-8} -cicloheteroalqueno C_{2-10} ,
 (24) $-(CH_2)_p$ aril-alquino C_{2-8} -arilo,
 (25) $-(CH_2)_p$ aril-alquino C_{2-8} -heteroarilo,
 10 (26) $-(CH_2)_p$ aril-cicloalquilo C_{3-7} ,
 (27) $-(CH_2)_p$ aril-cicloheteroalquilo C_{2-10} ,
 (28) $-(CH_2)_p$ aril-cicloheteroalqueno C_{2-10} ,
 (29) $-(CH_2)_p$ aril-arilo,
 (30) $-(CH_2)_p$ aril-heteroarilo,
 15 (31) $-(CH_2)_p$ heteroarilo,
 (32) -alqueno C_{2-6} -alquilo,
 (33) -alqueno C_{2-6} -arilo,
 (34) -alqueno C_{2-6} -heteroarilo,
 (35) -alqueno C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-7} ,
 20 (36) -alqueno C_{2-6} -cicloalqueno C_{3-7} ,
 (37) alqueno C_{2-6} -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (38) -alqueno C_{2-6} -cicloheteroalqueno C_{2-7} ,
 (39) -alquino C_{2-6} -(CH_2) $_{1-3}$ -O-arilo,
 (40) -alquino C_{2-6} -alquilo,
 25 (41) -alquino C_{2-6} -arilo,
 (42) -alquino C_{2-6} -heteroarilo,
 (43) -alquino C_{2-6} -cicloalquilo C_{3-7} ,
 (44) -alquino C_{2-6} -cicloalqueno C_{3-7} ,
 (45) -alquino C_{2-6} -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 30 (46) -alquino C_{2-6} -cicloheteroalqueno C_{2-7} , y
 (47) $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ fenilo,

en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3 , -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6}) $_2$, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a , con la condición de que al menos uno de y y solo uno de R^1 y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} y -alquino C_{2-6} ;

R^4 se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) -alquilo C_{1-6} ,
 (4) -alqueno C_{2-6} ,
 45 (5) -alquino C_{2-6} ,
 (6) -CN,
 (7) $-CF_3$,
 (8) -OH,
 (9) -Oalquilo C_{1-6} ,
 50 (10) $-NH_2$,
 (11) -NHalquilo C_{1-6} ,
 (12) -N(alquilo C_{1-6}) $_2$,
 (13) -Salquilo C_{1-6} ,
 (14) -SOalquilo C_{1-6} ,
 55 (15) -SO $_2$ alquilo C_{1-6} ,
 (16) -NHSO $_2$ alquilo C_{1-6} ,
 (17) -NHC(O)alquilo C_{1-6} ,
 (18) -SO $_2$ NHalquilo C_{1-6} , y
 (19) $-C(O)NHalquilo$ C_{1-6} ;

R^5 se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C_{1-6} ,
 65 (3) $-CH_2CO_2H$, y
 (4) $-CH_2CO_2$ alquilo C_{1-6} ;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) -(CH₂)_m-halógeno,
- (2) oxo,
- (3) -(CH₂)_mOH,
- (4) -(CH₂)_mN(Rⁱ)₂,
- (5) -(CH₂)_mNO₂,
- (6) -(CH₂)_mCN,
- (7) -alquilo C₁₋₆,
- (8) -(CH₂)_mCF₃,
- (9) -(CH₂)_mOCF₃,
- (10) -O-(CH₂)_m-Oalquilo C₁₋₆,
- (11) -(CH₂)_mC(O)N(Rⁱ)₂,
- (12) -(CH₂)_mC(=N-OH)N(Rⁱ)₂,
- (13) -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆,
- (14) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇,
- (15) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (16) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-arilo,
- (17) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-heteroarilo,
- (18) -(CH₂)_mSalquilo C₁₋₆,
- (19) -(CH₂)_mS(O)alquilo C₁₋₆,
- (20) -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆,
- (21) -(CH₂)_mSO₂cicloalquilo C₃₋₇,
- (22) -(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (23) -(CH₂)_mSO₂-arilo,
- (24) -(CH₂)_mSO₂-heteroarilo,
- (25) -(CH₂)_mSO₂NHalquilo C₁₋₆,
- (26) -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇,
- (27) -(CH₂)_mSO₂NHcicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (28) -(CH₂)_mSO₂NH-arilo,
- (29) -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo,
- (30) -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆,
- (31) -(CH₂)_mNHSO₂-cicloalquilo C₃₋₇,
- (32) -(CH₂)_mNHSO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (33) -(CH₂)_mNHSO₂-arilo,
- (34) -(CH₂)_mNHSO₂NH-heteroarilo,
- (35) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-alquilo C₁₋₆,
- (36) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloalquilo C₃₋₇,
- (37) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (38) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloheteroalquenilo C₂₋₇,
- (39) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-arilo,
- (40) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-heteroarilo,
- (41) -(CH₂)_mC(O)R^f,
- (42) -(CH₂)_mC(O)N(Rⁱ)₂,
- (43) -(CH₂)_mN(Rⁱ)C(O)N(Rⁱ)₂,
- (44) -(CH₂)_mCO₂H,
- (45) -(CH₂)_mOCOH,
- (46) -(CH₂)_mCO₂R^f,
- (47) -(CH₂)_mOCOR^f,
- (48) -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇,
- (49) -(CH₂)_mcicloalquenilo C₃₋₇,
- (50) -(CH₂)_mcicloheteroalquilo C₂₋₆,
- (51) -(CH₂)_mcicloheteroalquenilo C₂₋₆,
- (52) -(CH₂)_marilo y
- (53) -(CH₂)_mheteroarilo,

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆ (CH₃), -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,

- 5 (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -cicloalquilo C₃₋₆,
 (4) -cicloalquenilo C₃₋₆,
 (5) -cicloheteroalquilo C₂₋₆,
 (6) -cicloheteroalquenilo C₂₋₆,
 (7) arilo,
 (8) heteroarilo,
 (9) -(CH₂)_t-halógeno,
 (10) -(CH₂)_s-OH,
 (11) -NO₂,
 (12) -NH₂,
 (13) -NH(alquilo C₁₋₆),
 (14) -N(alquilo C₁₋₆)₂,
 (15) -Oalquilo C₁₋₆,
 (16) -(CH₂)_qCO₂H,
 (17) -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁₋₆,
 (18) -CF₃,
 (19) -CN,
 (20) -SO₂alquilo C₁₋₆, y
 (21) -(CH₂)_sCON(R^e)₂,

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 halógenos;

25 cada R^c se selecciona independientemente entre:

- 30 (1) halógeno,
 (2) oxo,
 (3) -(CH₂)_rOH,
 (4) -(CH₂)_rN(R^e)₂,
 (5) -(CH₂)_rCN,
 (6) -alquilo C₁₋₆,
 (7) -CF₃,
 (8) -alquil C₁₋₆-OH,
 (9) -OCH₂Oalquilo C₁₋₆,
 (10) -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₆,
 (11) -OCH₂arilo,
 (12) -(CH₂)_rSalquilo C₁₋₆,
 (13) -(CH₂)_rC(O)R^f,
 (14) -(CH₂)_rC(O)N(R^e)₂,
 (15) -(CH₂)_rCO₂H,
 (16) -(CH₂)_rCO₂R^f,
 (17) -(CH₂)_rcicloalquilo C₃₋₇,
 (18) -(CH₂)_rcicloheteroalquilo C₂₋₆,
 (19) -(CH₂)_rarilo y
 (20) -(CH₂)_rheteroarilo,

50 en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo;
 cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre:

- 55 (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆, y
 (3) -O-alquilo C₁₋₆,

60 en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂;
 cada Rⁱ se selecciona independientemente entre:

- 65 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C₁₋₆,
 (3) cicloalquilo C₃₋₆,
 (4) -C(O)Rⁱ y

(5) $-\text{SO}_2\text{R}^i$,

en donde el alquilo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: $-\text{OH}$, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{Oalquilo C}_{1-6}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-6})$ y $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$; cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre:

- (1) alquilo C_{1-6} ,
- (2) cicloalquilo C_{4-7} ,
- (3) cicloalqueno C_{4-7} ,
- (4) cicloheteroalquilo C_{3-7} ,
- (5) cicloheteroalqueno C_{3-7} ,
- (6) arilo y
- (7) heteroarilo,

en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{Oalquilo C}_{1-6}$, halógeno, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo C}_{3-7}$ y heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2, 3 o 4; y

t es 0, 1, 2, 3 u 4.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que:

T es N;

U es CR^1 ;

V es CR^2 ;

W es CR^4 ;

X se selecciona entre:

- (1) $-\text{O}-$ y
- (2) $-\text{O}-\text{CH}_2-$,

en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, NH_2 , alquilo C_{1-6} , CO_2H , $\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, COalquilo C_{1-6} , fenilo y $-\text{CH}_2\text{fenilo}$;

Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo C_{3-10} ,
- (2) cicloalqueno C_{3-10} ,
- (3) cicloheteroalquilo C_{2-10} y
- (4) cicloheteroalqueno C_{2-10} ,

en donde cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo y cicloheteroalqueno están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b ;

Z se selecciona entre:

- (1) oxo,
- (2) $-\text{CF}_3$,
- (3) $-\text{alquilo C}_{1-6}$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_t-\text{halógeno}$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ y
- (7) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$,

en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$ y en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c ;

cada R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) CN ,
- (4) CF_3 ,

- (5) -alquilo C₁₋₆,
 (6) -alquienilo C₂₋₆,
 (7) -alquinilo C₂₋₆,
 (8) -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₁₀,
 5 (9) -(CH₂)_pcicloalquilC₃₋₇-arilo,
 (10) -(CH₂)_pcicloalquil C₃₋₇-heteroarilo,
 (11) -(CH₂)_pcicloalqueno C₄₋₁₀,
 (12) -(CH₂)_pcicloalqueno C₄₋₇-arilo,
 (13) -(CH₂)_pcicloalqueno C₄₋₇-heteroarilo,
 10 (14) -(CH₂)_pcicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
 (15) -(CH₂)_pcicloheteroalqueno C₂₋₁₀,
 (16) -(CH₂)_parilo,
 (17) -(CH₂)_paril-cicloalquilo C₃₋₇,
 (18) -(CH₂)_paril-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 15 (19) -(CH₂)_paril-arilo,
 (20) -(CH₂)_paril-heteroarilo,
 (21) -(CH₂)_pheteroarilo,
 (22) -alqueno C₂₋₆-alquilo,
 (23) -alqueno C₂₋₆-arilo,
 20 (24) -alqueno C₂₋₆-heteroarilo,
 (25) -alqueno C₂₋₆-cicloalquilo C₃₋₇,
 (26) -alqueno C₂₋₆-cicloalqueno C₃₋₇,
 (27) alqueno -C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (28) -alqueno C₂₋₆-cicloheteroalqueno C₂₋₇,
 25 (29) -alquino C₂₋₆-(CH₂)₁₋₃-O-arilo,
 (30) -alquino C₂₋₆-alquilo,
 (31) -alquino C₂₋₆-arilo,
 (32) -alqueno C₂₋₆-heteroarilo,
 (33) -alquino C₂₋₆-cicloalquilo C₃₋₇,
 30 (34) -alquino C₂₋₆-cicloalqueno C₃₋₇,
 (35) -alquino C₂₋₆-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (36) -alquino C₂₋₆-cicloheteroalqueno C₂₋₇, y
 (37) -C(O)NH-(CH₂)₀₋₃fenilo,

- 35 en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂, en donde cada alquilo, alqueno y alquino está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF₃, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NHalquilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y en donde cada cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a,
 40 con la condición de que al menos uno de y solo uno de R¹ y R² se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆ y -alquino C₂₋₆;
 R₄ se selecciona entre:

- 45 (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) -alquilo C₁₋₆,
 (4) -alqueno C₂₋₆,
 (5) -alquino C₂₋₆,
 50 (6) -CN,
 (7) -CF₃,
 (8) -OH,
 (9) -Oalquilo C₁₋₆,
 (10) -NH₂,
 55 (11) -NHalquilo C₁₋₆,
 (12) -N(alquilo C₁₋₆)₂,
 (13) -Salquilo C₁₋₆,
 (14) -SOalquilo C₁₋₆,
 (15) -SO₂alquilo C₁₋₆,
 60 (16) -NHSO₂alquilo C₁₋₆,
 (17) -NHC(O)alquilo C₁₋₆,
 (18) -SO₂NHalquilo C₁₋₆, y
 (19) -C(O)NHalquilo C₁₋₆;

- 65 R⁵ se selecciona entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -CH₂CO₂H, y
- (4) -CH₂CO₂alquilo C₁₋₆;

5

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) oxo,
- (3) -(CH₂)_mOH,
- (4) -(CH₂)_mN(Rⁱ)₂,
- (5) -(CH₂)_mNO₂,
- (6) -(CH₂)_mCN,
- (7) -alquilo C₁₋₆,
- (8) -(CH₂)_mCF₃,
- (9) -(CH₂)_mOCF₃,
- (10) -OCH₂Oalquilo C₁₋₆,
- (11) -(CH₂)_mC(O)N(R^j)₂,
- (12) -(CH₂)_mC(=N-OH)N(R^j)₂,
- (13) -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆,
- (14) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇,
- (15) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (16) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-arilo,
- (17) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-heteroarilo,
- (18) -(CH₂)_mSalquilo C₁₋₆,
- (19) -(CH₂)_mS(O)alquilo C₁₋₆,
- (20) -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆,
- (21) -(CH₂)_mSO₂cicloalquilo C₃₋₇,
- (22) -(CH₂)_mSO₂cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (23) -(CH₂)_mSO₂-arilo,
- (24) -(CH₂)_mSO₂-heteroarilo,
- (25) -(CH₂)_mSO₂NHalquilo C₁₋₆,
- (26) -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇,
- (27) -(CH₂)_mSO₂NHcicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (28) -(CH₂)_mSO₂NH-arilo,
- (29) -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo,
- (30) -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆,
- (31) -(CH₂)_mNHSO₂-cicloalquilo C₃₋₇,
- (32) -(CH₂)_mNHSO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
- (33) -(CH₂)_mNHSO₂-arilo,
- (34) -(CH₂)_mNHSO₂NH-heteroarilo,
- (35) -(CH₂)_mC(O)R^f,
- (36) -(CH₂)_mC(O)N(R^j)₂,
- (37) -(CH₂)_mN(R^j)C(O)N(R^j)₂,
- (38) -(CH₂)_mCO₂H,
- (39) -(CH₂)_mOCOH,
- (40) -(CH₂)_mCO₂R^f,
- (41) -(CH₂)_mOCOR^f,
- (42) -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇,
- (43) -(CH₂)_mcicloalquenilo C₃₋₇,
- (44) -(CH₂)_mcicloheteroalquilo C₂₋₆,
- (45) -(CH₂)_mcicloheteroalquenilo C₂₋₆,
- (46) -(CH₂)_marilo y
- (47) -(CH₂)_mheteroarilo,

55

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -(CH₂)₀₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre:

60

65

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,

- (3) -cicloalquilo C₃₋₆,
 (4) -cicloalquenilo C₃₋₆,
 (5) -cicloheteroalquilo C₂₋₆,
 (6) -cicloheteroalquenilo C₂₋₆,
 (7) arilo,
 (8) heteroarilo,
 (9) -(CH₂)_t-halógeno,
 (10) -(CH₂)_s-OH,
 (11) -NO₂,
 (12) -NH₂,
 (13) -NH(alquilo C₁₋₆),
 (14) -N(alquilo C₁₋₆)₂,
 (15) -Oalquilo C₁₋₆,
 (16) -(CH₂)_qCO₂H,
 (17) -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁₋₆,
 (18) -CF₃,
 (19) -CN,
 (20) -SO₂alquilo C₁₋₆, y
 (21) -(CH₂)_sCON(R^e)₂,

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 halógenos, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos;
 cada R^c se selecciona independientemente entre:

- (1) halógeno,
 (2) oxo,
 (3) -(CH₂)_rOH,
 (4) -(CH₂)_rN(R^e)₂,
 (5) -(CH₂)_rCN,
 (6) -alquilo C₁₋₆,
 (7) -CF₃,
 (8) -alquil C₁₋₆-OH,
 (9) -OCH₂Oalquilo C₁₋₆,
 (10) -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₆,
 (11) -OCH₂arilo,
 (12) -(CH₂)_rSalquilo C₁₋₆,
 (13) -(CH₂)_rC(O)R^f,
 (14) -(CH₂)_rC(O)N(R^e)₂,
 (15) -(CH₂)_rCO₂H,
 (16) -(CH₂)_rCO₂R^f,
 (17) -(CH₂)_rcicloalquilo C₃₋₇,
 (18) -(CH₂)_rcicloheteroalquilo C₂₋₆,
 (19) -(CH₂)_rarilo y
 (20) -(CH₂)_rheteroarilo,

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo;
 cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆, y
 (3) -O-alquilo C₁₋₆,

en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂;
 cada R^j se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C₁₋₆,
 (3) cicloalquilo C₃₋₆,
 (4) -C(O)Rⁱ y
 (5) -SO₂Rⁱ,

en donde el alquilo y el cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂; cada Rⁱ y R^j se selecciona independientemente entre:

- 5 (1) alquilo C₁₋₆,
 (2) cicloalquilo C₄₋₇,
 (3) cicloalqueno C₄₋₇,
 (4) cicloheteroalquilo C₃₋₇,
 (5) cicloheteroalqueno C₃₋₇,
 10 (6) arilo y
 (7) heteroarilo,

en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y heteroarilo;
 15 n es 0, 1, 2, 3 o 4
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 p es 0, 1, 2 o 3;
 q es 0, 1, 2, 3 o 4;
 20 r es 0, 1 o 2;
 s es 0, 1, 2, 3 o 4; y
 t es 0, 1, 2, 3 o 4,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que X es -O-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que Y se selecciona entre:

- 30 (1) cicloalquilo C₃₋₁₀ y
 (2) cicloheteroalquilo C₂₋₁₀

en el que el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Y se selecciona entre:

- (1) cicloalquilo C₃₋₇ y
 (2) cicloheteroalquilo C₂₋₁₀

40 en el que cada cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que Z se selecciona entre:

- 45 (1) -(CH₂)_nCO₂H, y
 (2) -(CH₂)_nOH,

en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, -OH y -NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que cada R¹ y R² se selecciona independientemente entre:

- 55 (1) halógeno,
 (2) -cicloalqueno C₄₋₁₀,
 (3) -fenilo,
 (4) fenil-alquino C₂₋₈-alquilo C₁₋₈,
 (5) fenil-alquino C₂₋₃-cicloalquilo C₃₋₇,
 (6) -fenil-alquino C₂₋₃-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
 60 (7) -fenil-cicloalquilo C₃₋₇,
 (8) -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (9) -fenil-cicloheteroalqueno C₂₋₁₀,
 (10) -fenil-arilo,
 (11) -fenil-heteroarilo,
 65 (12) -heteroarilo, y
 (13) -alquino C₂₋₆-fenilo,

y en el que cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a , con la condición de que al menos uno de y solo uno de R^1 y R^2 se selecciona entre halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en la que R^1 se selecciona independientemente entre:

- (1) -cicloalquenilo C_{4-10} ,
- (2) -fenilo,
- 10 (3) -fenil-alquinil C_2 alquilo C_{1-5} ,
- (4) fenil-alquinil C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} ,
- (5) -fenil-alquinil C_{2-3} -cicloheteroalquilo C_{2-10} ,
- (6) -fenil-cicloalquilo C_{3-7} ,
- (7) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
- 15 (8) -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10} ,
- (9) -fenil-fenilo,
- (10) -fenil-heteroarilo,
- (11) -heteroarilo, y
- (12) -alquinil C_{2-6} -fenilo,

20

en el que cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ; y R^2 se selecciona entre halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en la que cada R^1 se selecciona independientemente entre:

- (1) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
- (2) -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10} ,
- 30 (3) -fenil-fenilo y
- (4) -fenil-heteroarilo,

en el que cada cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroarilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ; y R^2 es halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre:

40

- (1) halógeno,
- (2) -cicloalquenilo C_{4-10} ,
- (3) -fenilo,
- (4) -fenil-cicloalquilo C_{3-7} ,
- 45 (5) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
- (6) -fenil-arilo,
- (7) -fenil-heteroarilo,
- (8) -heteroarilo, y
- (9) -alquinil C_{2-6} -fenilo,

50

en el que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3 , -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , -NHalquilo C_{1-6} y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y en donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a , con la condición de que al menos uno de y solo uno de R^1 y R^2 se selecciona entre halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R^1 se selecciona independientemente entre:

- (1) -cicloalquenilo C_{4-10} ,
- 60 (2) -fenilo,
- (3) -fenil-cicloalquilo C_{3-7} ,
- (4) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
- (5) -fenil-fenilo,
- (6) -fenil-heteroarilo,
- 65 (7) -heteroarilo, y
- (8) -alquinil C_{2-6} -fenilo,

en el que cada alquino está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3 , -OH, $-\text{NH}_2$, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂ y en donde cada cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ; y

- 5 R^2 se selecciona entre: halógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en la que cada R^1 se selecciona independientemente entre:

- 10 (1) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} , y
(2) -fenil-fenilo,

en el que cada cicloheteroalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a , y

- 15 R^2 se selecciona entre halógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^4 es hidrógeno; y R^5 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

T es N;
U es $-\text{CR}^1-$;
V es $-\text{CR}^2-$;
W es $-\text{CR}^4-$;
X se selecciona entre:

- 25 (1) -O-, y
30 (2) -O- CH_2- ;

Y se selecciona entre:

- 35 (1) -cicloalquilo C_{3-10} y
(2) -cicloheteroalquilo C_{2-10} ;

en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b ;

Z se selecciona entre:

- 40 (1) oxo,
(2) $-\text{CF}_3$,
(3) -alquilo C_{1-6} ,
(4) $-(\text{CH}_2)_t$ -halógeno,
45 (5) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$,
(6) $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, y
(7) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ alquilo C_{1-6} ,

en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , -OH y - NH_2 y en donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c ; R^1 se selecciona independientemente entre:

- 50 (1) -cicloalqueno C_{4-10} ,
(2) -fenilo,
55 (3) -fenil-alquino C_2 alquilo C_{1-5} ,
(4) fenil-alquino C_{2-3} -cicloalquilo C_{3-7} ,
(5) -fenil-alquino C_{2-3} -cicloheteroalquilo C_{2-10} ,
(6) -fenil-cicloalquilo C_{3-7} ,
(7) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
60 (8) -fenil-cicloheteroalqueno C_{2-10} ,
(9) -fenil-fenilo,
(10) -fenil-heteroarilo,
(11) -heteroarilo, y
65 (12) -alquino C_{2-6} -fenilo,

en donde cada alquilo, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, fenilo y

heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ; R^2 se selecciona entre halógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es hidrógeno;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que:

10 T es N;
U es $-CR^1-$;
V es $-CR^2-$;
W es $-CR^4-$;
X se selecciona entre:

15 (1) $-O-$, y
(2) $-O-CH_2-$;

Y se selecciona entre:

20 (1) cicloalquilo C_{3-10} y
(2) cicloheteroalquilo C_{2-10} ;

en donde el cicloalquilo y el cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b ;

25 Z se selecciona entre:

30 (1) oxo,
(2) $-CF_3$,
(3) $-alquilo C_{1-6}$,
(4) $-(CH_2)_t-halógeno$,
(5) $-(CH_2)_nCO_2H$,
(6) $-(CH_2)_nOH$, y
(7) $-(CH_2)_nSO_2alquilo C_{1-6}$,

35 en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre $alquilo C_{1-6}$, $-OH$ y $-NH_2$ y en donde cada $alquilo$ está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c ; R^1 se selecciona independientemente entre:

40 (1) $-cicloalquenilo C_{4-10}$,
(2) $-fenilo$,
(3) $-fenil-cicloalquilo C_{3-7}$,
(4) $-fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}$,
(5) $-fenil-heteroarilo$,
(6) $-fenil-fenilo$,
45 (7) $-heteroarilo$, y
(8) $-alquinil C_{2-6}-fenilo$,

en donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-alquilo C_{1-6}$, $-Oalquilo C_{1-6}$, $-NHalquilo C_{1-6}$ y $-N(alquilo C_{1-6})_2$, y

50 en donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ;

R^2 se selecciona entre halógeno;

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que:

60 T es N;
U es $-CR^1-$;
V es $-CR^2-$;
W es $-CR^4-$;
X es $-O-$;
Y se selecciona entre:

65 (1) cicloalquilo C_{3-7} y

(2) cicloheteroalquilo C₂₋₁₀

en el que cada cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b;
Z se selecciona entre:

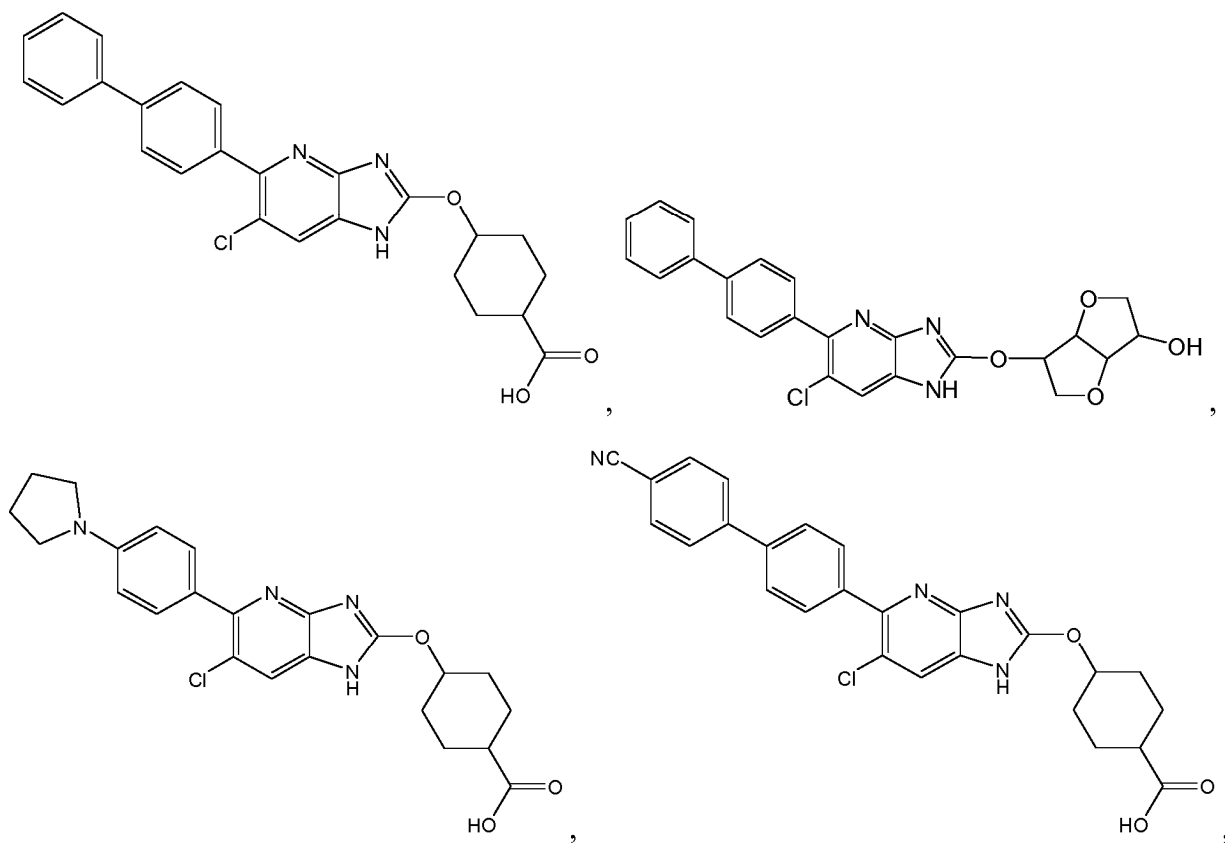
- (1) -(CH₂)_nCO₂H, y
- (2) -(CH₂)_nOH,

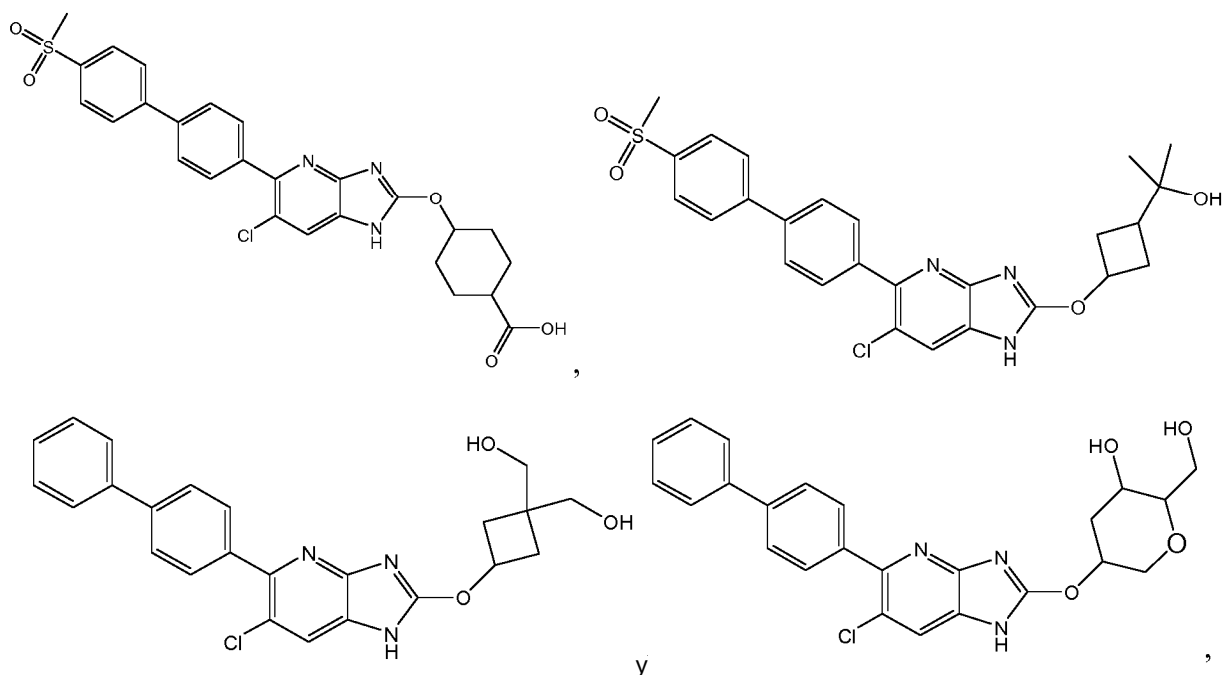
en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ y -OH;
R¹ se selecciona entre:

- (1) -fenil-cicloheteroalquilo C₂₋₇, y
- (2) -fenil-fenilo,

en donde cada cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;
R² se selecciona entre halógeno;
R⁴ es hidrógeno; y
R⁵ es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, seleccionado entre:





5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

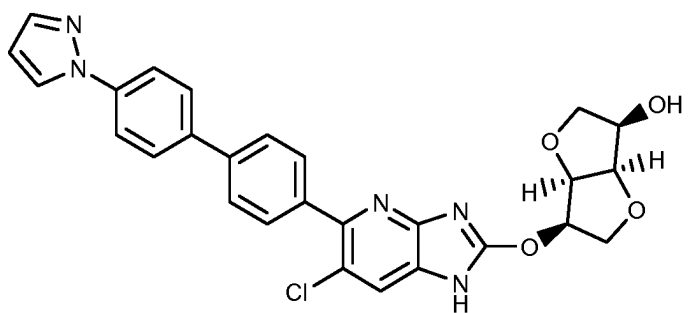
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

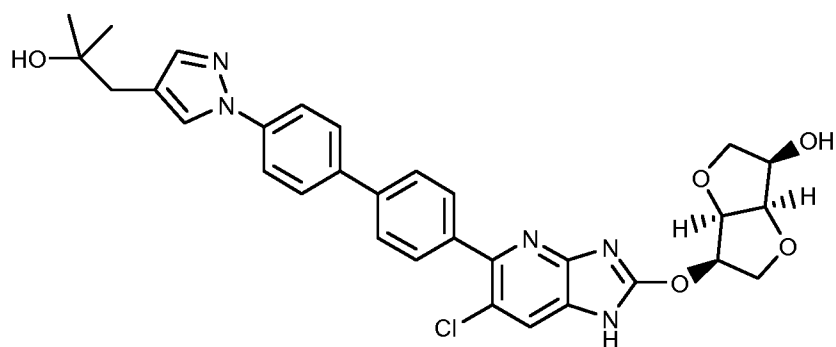
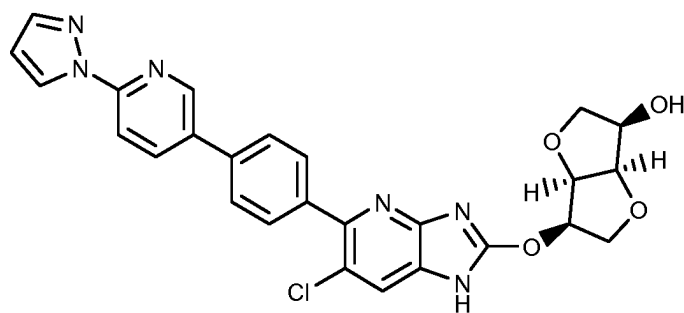
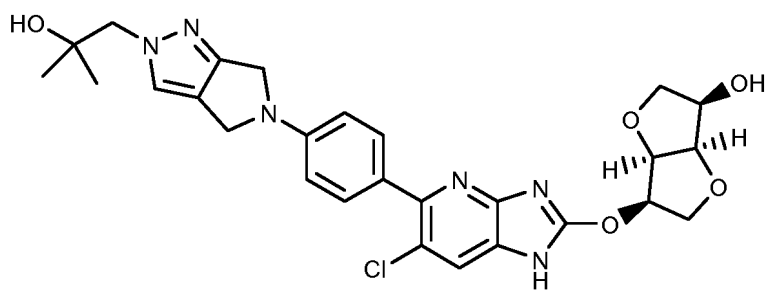
- 10 T es N;
 U es $-\text{CR}^1-$;
 V es $-\text{CR}^2-$;
 W es $-\text{CR}^4-$;
 X es $-\text{O}-$;
 Y se selecciona entre cicloheteroalquilo C_{2-10} , en donde cada cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con
 15 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b ;
 Z se selecciona entre: $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$;
 R^1 se selecciona independientemente entre:

- 20 (1) -fenil-cicloheteroalqueno C_{2-10} ,
 (2) -bifenilo, y
 (3) -fenil-heteroarilo,

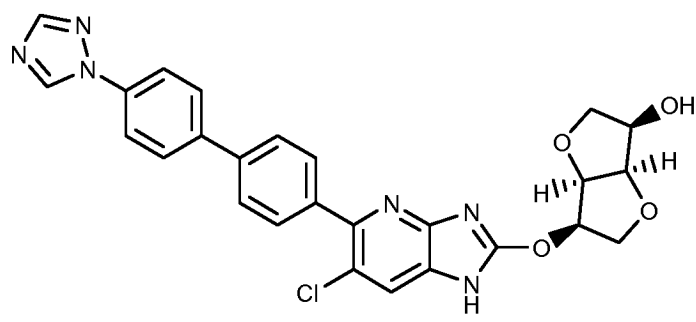
en donde cada cicloheteroalqueno, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4
 25 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ;
 R^2 se selecciona entre halógeno;
 R^4 es hidrógeno; y
 R^5 es hidrógeno;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, seleccionado entre:



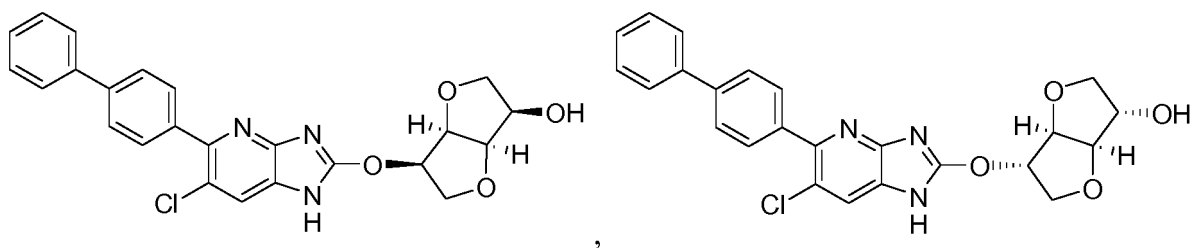


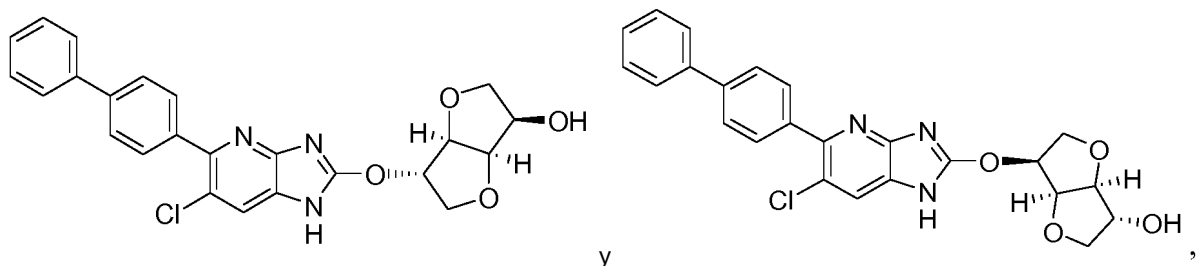
y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 21. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
22. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto seleccionado de simvastatina, ezetimiba, taranabant y sitagliptina; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno, una afección o una enfermedad en un mamífero, que se seleccionan de diabetes de tipo 2, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión.
- 15 24. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno, una afección o una enfermedad en un mamífero, que se seleccionan de diabetes de tipo 2, hiperglucemia, 20 síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión.
- 25 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el trastorno, la afección o la enfermedad es diabetes de tipo 2.
26. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el trastorno, la afección o la enfermedad es obesidad.
27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más principios activos, junto con al menos un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.