

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 087**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/US2013/055246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14031468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13830916 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2887807**

54 Título: **Derivados de benzimidazol hexahidrofuro[3,2-b]furano útiles como activadores de proteína cinasa activada por AMP**

30 Prioridad:

22.08.2012 US 201261692056 P

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

21.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**APGAR, JAMES, M.;
ARASAPPAN, ASHOK;
BIFTU, TESFAYE;
CHEN, PING;
FENG, DANQING;
GUIDRY, ERIN;
HICKS, JACQUELINE, D.;
KEKEC, AHMET;
LEAVITT, KENNETH, J.;
LI, BING;
SEBHAT, IYASSU;
QIAN, XIAOXIA;
WEI, LAN;
WILKENING, ROBERT, R. y
WU, ZHICAI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 755 087 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

Derivados de benzimidazol hexahidrofuro[3,2-b]furano útiles como activadores de proteína cinasa activada por AMP

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 la 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), las células de los islotes en el páncreas aún producen insulina. Los pacientes que tienen diabetes de tipo 2 tienen resistencia a los efectos de la insulina en la estimulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, incluyendo tejidos muscular, hepático y adiposo. Estos pacientes tienen con frecuencia niveles normales de insulina y pueden tener hiperinsulinemia (niveles elevados de insulina en plasma), ya que compensan la eficacia reducida de la insulina secretando mayores cantidades 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 menor cantidad de receptores de insulina, sino más bien por un defecto posterior a la unión al receptor de insulina que aún no se entiende completamente. Esta ausencia de sensibilidad a la insulina provoca insuficiente activación mediada por insulina de la captación, la oxidación y el almacenamiento de glucosa en el músculo y represión inadecuada mediada por insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Con el tiempo, un paciente puede llegar a ser diabético debido a la incapacidad de compensar apropiadamente la resistencia a la insulina. En los 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 aumentos insuficientes (o disminuciones reales) en la masa de células beta se debe aparentemente a aumento de la apoptosis de células beta respecto a individuos resistentes a la insulina no diabéticos (Butler et al., Diabetes 52:102-110, 2003).

La hiperglucemia persistente o descontrolada se asocia con mayor morbilidad y mortalidad prematuras. Con frecuencia, la homeostasis anómala de la glucosa se asocia tanto directa como indirectamente con obesidad, hipertensión y alteraciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas, así como otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo significativamente mayor de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ictus, vasculopatía periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico eficaz de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos, la obesidad y la hipertensión es muy importante en el control y tratamiento clínico de la diabetes mellitus.

Los pacientes que tienen resistencia a la insulina presentan con frecuencia varios síntomas que se denominan conjuntamente síndrome X o síndrome metabólico. Según una definición ampliamente usada, un paciente que tiene síndrome metabólico se caracteriza por tener tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL); (4) tensión arterial alta; y (5) glucosa elevada en ayunas, que puede estar en el intervalo característico de la diabetes de tipo 2 si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define clínicamente 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. Los pacientes con síndrome metabólico, tanto si tienen o desarrollan diabetes mellitus manifiesta como si no, tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que aparecen con la diabetes de tipo 2, tales como 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 de la ingesta de calorías en la dieta con frecuencia mejoran drásticamente la afección diabética y son el tratamiento de primera línea recomendado habitual de diabetes de tipo 2 y de afecciones prediabéticas asociadas con la resistencia a la insulina. El cumplimiento de este tratamiento generalmente es muy bajo debido a estilos de vida sedentarios muy arraigados y 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, glibizida y glimipirida); (4) miméticos de hormonas incretinas (derivados y análogos de GLP-1, tales como exenatida y liraglutida); y (5) inhibidores de la degradación de hormonas incretinas (inhibidores de DPP-4, tales como sitagliptina).

Muchos de los tratamientos actuales para la diabetes tienen efectos secundarios indeseados. Fenformina y metformina pueden inducir acidosis láctica, náuseas/vómitos y diarrea. La metformina tiene un riesgo de efectos secundarios menor que la fenformina y se receta ampliamente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Los agonistas de PPAR gamma actualmente comercializados son moderadamente eficaces para reducir los niveles de glucosa y hemoglobina A1C en plasma y no mejoran en gran medida el metabolismo de los lípidos o el perfil de

lípidos. Las sulfonilureas y los secretagogos de insulina relacionados pueden provocar secreción de insulina incluso si el nivel de glucosa es bajo, lo que da como resultado hipoglucemia, que puede ser letal en casos graves. La administración de secretagogos de insulina, por lo tanto, debe controlarse cuidadosamente. Sigue existiendo la necesidad de tratamientos para la diabetes que funcionen por mecanismos novedosos de acción y que presenten 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 tensión ambiental y nutritiva. Existen pruebas de que la activación de AMPK provoca varios efectos beneficiosos en el metabolismo de lípidos y glucosa reduciendo la glucogénesis y la lipogénesis de novo (síntesis de ácidos grasos y colesterol) y aumentando la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa por el músculo esquelético. La inhibición de ACC, por fosforilación mediante AMPK, conduce a una disminución de la síntesis de ácidos grasos y a un aumento de la oxidación de ácidos grasos, mientras que la inhibición de la HMG-CoA reductasa, por fosforilación mediante AMPK, conduce a una disminución de la síntesis de colesterol (Carling, D. *et al.*, FEBS Letters 223:217 (1987)).

En el hígado, la activación de AMPK provoca una disminución de la síntesis de ácidos grasos y de colesterol, inhibiendo la producción de glucosa hepática y aumentando la oxidación de ácidos grasos. Se ha mostrado 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 glicerol-3-fosfato aciltransferasa (Muoio, D. M. *et al.*, Biochem. J. 338:783 (1999)). Se ha mostrado 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 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 la 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 de la homeostasis de la glucosa en ratones diabéticos resistentes a la insulina (ob/ob); 2) una disminución de las concentraciones de glucosa en sangre en ratones ob/ob y db/db y una reducción de la glucosa en sangre de 35 % después de 8 semanas de administración; y 3) una reducción de las alteraciones metabólicas y una reducción de la tensión arterial en ratas que presentan características del 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) condujo a una reducción de los triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma; un aumento del 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 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)).

Datos recientes 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 pueda provocar la reducción de la producción hepática de glucosa, una mejora de la homeostasis global de la glucosa, una disminución de la síntesis de ácidos grasos y colesterol y un aumento de la oxidación de ácidos grasos. Se espera que la estimulación de AMPK en músculo esquelético provoque un aumento de la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos con una mejora resultante de la homeostasis de la glucosa y una mejora de la acción de la insulina. Finalmente, el aumento resultante del gasto de energía puede conducir a una disminución del peso corporal. También se ha señalado que la reducción de la tensión arterial 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 terapia para el cáncer. La activación de AMPK también puede ser útil para tratar acontecimientos isquémicos en el cerebro (Blazquez, C. *et al.*, J. Neurochem. 73: 1674 (1999)); para evitar daños por 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)).

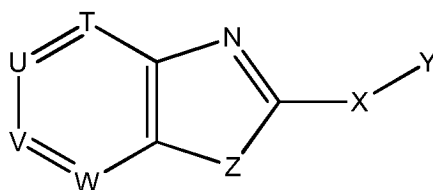
Los compuestos que activan AMPK pueden ser útiles para tratar la diabetes mellitus de tipo 2, obesidad, hipertensión, dislipidemia, cáncer y síndrome metabólico, así como enfermedades cardiovasculares, tales como infarto de miocardio e ictus, mejorando el metabolismo de la glucosa y los lípidos y reduciendo el peso corporal.

Existe la necesidad de potentes activadores de AMPK que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para su uso como productos farmacéuticos para seres humanos.

Se desvelan compuestos de bencimidazol en los documentos WO 2010/051206; WO 2010/051176; WO 2010/047982; WO 2010/036613; WO 2011/106273; 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 desvelan 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. Se desvelan compuestos de bencimidazol en el documento WO 2012/33149.

Sumario de la invención

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



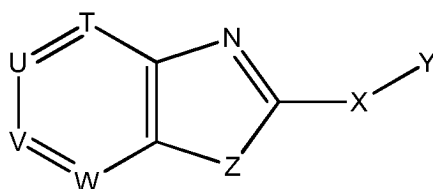
(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula estructural I, y sales de los mismos, son activadores de 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 proteína cinasa activada por AMP. Como activadores de AMPK, los compuestos de fórmula estructural I pueden ser útiles para tratar la diabetes mellitus de tipo 2, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, trastornos lipídicos, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico y 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 los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento, el control o la prevención de trastornos, enfermedades y afecciones que responden a la activación de proteína cinasa activada por AMP en un sujeto que lo necesite administrando dichos compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. 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 que responden a la activación de proteína cinasa activada por AMP. La presente divulgación 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 útil para tratar la enfermedad, el trastorno y la afección. La invención se refiere además a procesos para preparar los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

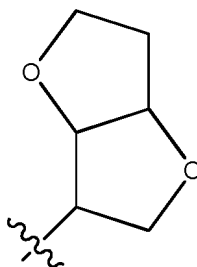
La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la Fórmula estructural I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- 45 T es CR³;
- U es CR¹;
- V es CR²;
- W es CR⁴;
- X es O
- 50 Y es:



5 en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; Z se selecciona entre:

- (1) NR⁵,
- (2) -S-, y
- (3) -O-;

10

cada R¹ se selecciona independientemente entre:

- (1) aril-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
- (2) aril-arilo, y
- (3) aril-heteroarilo,

15

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

R² se selecciona entre halógeno;

20

cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -alquenilo C₂₋₆,
- (5) -alquinilo C₂₋₆,
- (6) -cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (7) -cicloalquenilo C₃₋₁₀,
- (8) arilo,
- (9) heteroarilo,
- (10) -CN,
- (11) -CF₃,
- (12) -OH,
- (13) -Oalquilo C₁₋₆,
- (14) -NH₂,
- (15) -NHalquilo C₁₋₆,
- (16) -N(alquilo C₁₋₆)₂,
- (17) -Salquilo C₁₋₆,
- (18) -SOalquilo C₁₋₆,
- (19) -SO₂alquilo C₁₋₆,
- (20) -NHSO₂alquilo C₁₋₆,
- (21) -NHC(O)alquilo C₁₋₆,
- (22) -SO₂NHalquilo C₁₋₆, y
- (23) -C(O)NHalquilo C₁₋₆;

25

30

35

40

45

R⁵ se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -alquenilo C₂₋₆,
- (4) -(CH₂)_uOH,
- (5) -CH₂CO₂H, y
- (6) -CH₂CO₂alquilo C₁₋₆;

50

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

- (1) -(CH₂)_m-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) -alquilo C_{1-6} ,
 (8) $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$,
 (9) $-(\text{CH}_2)_m\text{OCF}_3$,
 (10) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -Oalquilo C_{1-6} ,
 (11) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
 (12) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)\text{CO}_2\text{R}^f$,
 (13) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{=N-OH})\text{N}(\text{R}^i)_2$,
 (14) $-(\text{CH}_2)_m$ Oalquilo C_{1-6} ,
 (15) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-7} ,
 (16) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (17) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -arilo,
 (18) $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -heteroarilo,
 (19) $-(\text{CH}_2)_m\text{S}$ alquilo C_{1-6} ,
 (20) $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} ,
 (21) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2$ alquilo C_{1-6} ,
 (22) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -cicloalquilo C_{3-7} ,
 (23) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (24) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -arilo,
 (25) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m$ -heteroarilo,
 (26) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 (27) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}$ alquilo C_{1-6} ,
 (28) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}$ cicloalquilo C_{3-7} ,
 (29) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}$ cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (30) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}$ -arilo,
 (31) $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{N}$ -heteroarilo,
 (32) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -alquilo C_{1-6} ,
 (33) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -cicloalquilo C_{3-7} ,
 (34) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (35) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2$ -arilo,
 (36) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{N}$ -heteroarilo,
 (37) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)$ -alquilo C_{1-6} ,
 (38) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)$ -cicloalquilo C_{3-7} ,
 (39) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)$ -cicloheteroalquilo C_{2-7} ,
 (40) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)$ -cicloheteroalqueno C_{2-7} ,
 (41) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)$ -arilo,
 (42) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)$ -heteroarilo,
 (43) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
 (44) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$,
 (45) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^i)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^i)_2$,
 (46) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
 (47) $-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,
 (48) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$,
 (49) $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOR}^f$,
 (50) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloalquilo C_{3-7} ,
 (51) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloalqueno C_{3-7} ,
 (52) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloheteroalquilo C_{2-6} ,
 (53) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloheteroalqueno C_{2-6} ,
 (54) $-(\text{CH}_2)_m$ arilo y
 (55) $-(\text{CH}_2)_m$ heteroarilo,

en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: OH , $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$, CN , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_{1-6}), $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_{1-6})_2$, oxo, -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 OH , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo y 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, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$, CN , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alquilo C_{1-6}), $-\text{N}$ (alquilo $\text{C}_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 OH , -Oalquilo C_{1-6} , halógeno, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ alquilo C_{1-6} , $-\text{SO}_2$ alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo; cada R^b se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,

- (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -alqueno C₂₋₆,
 (4) -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₁₀,
 (5) -(CH₂)_ncicloalqueno C₃₋₁₀,
 5 (6) -(CH₂)_ncicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
 (7) -(CH₂)_ncicloheteroalqueno C₂₋₁₀,
 (8) -(CH₂)_narilo,
 (9) -(CH₂)_nheteroarilo,
 (10) oxo,
 10 (11) -(CH₂)_nCF₃,
 (12) -(CH₂)_nCN,
 (13) -(CH₂)_thalógeno,
 (14) -(CH₂)_s-OH,
 (15) -(CH₂)_nNO₂,
 15 (16) -(CH₂)_nNH₂,
 (17) -(CH₂)_nNH(alquilo C₁₋₆),
 (18) -(CH₂)_nN(alquilo C₁₋₆)₂,
 (19) -(CH₂)_nNHCO₂H,
 (20) -(CH₂)_nOalquilo C₁₋₆,
 20 (21) -(CH₂)_nOalqueno C₂₋₆,
 (22) -(CH₂)_nCOalquilo C₁₋₆,
 (23) -(CH₂)_nCO₂H,
 (24) -(CH₂)_nCOOH,
 (25) -(CH₂)_nCO₂Rⁱ,
 25 (26) -(CH₂)_nOC(O)Rⁱ,
 (27) -(CH₂)_qC(O)N(R^e)₂,
 (28) -(CH₂)_qCO₂N(R^e)₂,
 (29) -(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nN(R^g)₂,
 (30) -(CH₂)_nOC(O)(CH₂)_nN(R^g)₂,
 30 (31) -(CH₂)_nN(R^e)C(O)alquilo C₁₋₆,
 (32) -(CH₂)_nN(R^e)SO₂Rⁱ,
 (33) -(CH₂)_nSO₂alquilo C₁₋₆,
 (34) -(CH₂)_nSO₂N(R^e)R^g,
 (35) -(CH₂)_nSO₂N(R^e)C(O)Rⁱ,
 35 (36) -(CH₂)_nSO₂N(R^e)CO₂Rⁱ,
 (37) -(CH₂)_nSO₂N(R^e)CON(R^g)₂,
 (38) -(CH₂)_nC(O)N(R^e)SO₂Rⁱ,
 (39) -(CH₂)_nN(R^e)C(O)N(R^g)₂,
 (40) =N(OH), y
 40 (41) =N(Oalquilo C₁₋₆),

en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, -OH,
 halógeno y -NH₂ en donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y en
 45 donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo está sin
 sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c cada R^c se selecciona
 independientemente entre:

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

(20) $-(CH_2)_r$ heteroarilo,

en donde 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, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} 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 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} y heteroarilo; cada R^e , R^g y R^h se selecciona independientemente entre:

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

en donde 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^i se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C_{1-6} ,
 (3) cicloalquilo C_{3-6} ,
 (4) $-C(O)R^j$,
 (5) $-CO_2R^j$, y
 (6) $-SO_2R^j$,

en donde alquilo y 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^j se selecciona independientemente entre:

- (1) alquilo C_{1-6} ,
 (2) $-(CH_2)_r$ cicloalquilo C_{4-7} ,
 (3) $-(CH_2)_r$ cicloalqueno C_{4-7} ,
 (4) $-(CH_2)_r$ cicloheteroalquilo C_{3-7} ,
 (5) $-(CH_2)_r$ cicloheteroalqueno C_{3-7} ,
 (6) $-(CH_2)_r$ arilo y
 (7) $-(CH_2)_r$ 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, $-NH_2$, 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} y heteroarilo;

a es 1 o 2;

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

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

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

r es 0, 1 o 2;

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

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

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

En la presente invención, T es CR^3 ; U es CR^1 ; V es CR^2 ; y W es CR^4 . En una clase de esta realización, T es CR^3 ; U es CR^1 ; V es CR^2 ; y W es CR^4 , en donde R^3 es hidrógeno o halógeno. En otra clase de esta realización, T es CR^3 ; U es CR^1 ; V es CR^2 ; y W es CR^4 , en donde R^3 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno. En otra clase de esta realización, T es CR^3 ; U es CR^1 ; V es CR^2 ; y W es CR^4 , en donde R^3 es hidrógeno o halógeno; R^2 es halógeno; y R^4 es hidrógeno.

En otra clase de esta realización, T es $-CR^3$ -, en donde R^3 es hidrógeno; U es $-CR^1$ -; V es $-CR^2$ -, en donde R^2 es Cl; y W es $-CR^4$ -, en donde R^4 es hidrógeno. En otra clase de esta realización, T es $-CR^3$ -, en donde R^3 es F; U es $-CR^1$ -; V es $-CR^2$ -, en donde R^2 es F; y W es $-CR^4$ -, en donde R^4 es hidrógeno.

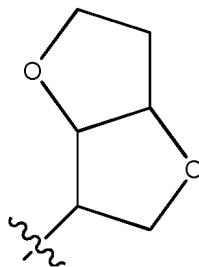
En otra realización de la presente invención, T es $-CR^3$ -, en donde R^3 es H, y V es $-CR^2$ -, en donde R^2 es Cl.

En otra realización de la presente invención, T es $-CR^3$ -, en donde R^3 es H, y V es $-CR^2$ -, en donde R^2 es F.

En otra realización de la presente invención, T es $-CR^3$ -, en donde R^3 es H o F y V es $-CF$. En otra realización de la presente invención, T es $-CF$ y V es $-CF$.

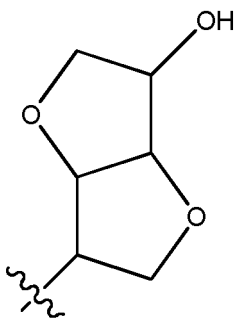
En la presente invención, X es -O-.

En la presente invención, Y se selecciona entre:



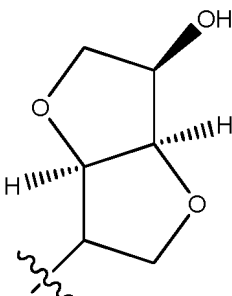
5

en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una clase de esta realización, Y es:



10

en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b . En otra clase de esta realización, Y es:



15

en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b .

20 En la presente invención, Z se selecciona entre: NR^5 , -S- y -O-. En una clase de esta realización, Z es NR^5 . En otra clase de esta realización, Z es -S-. En otra clase de esta realización, Z es -O-.

En la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre:

- 25 (1) aril-cicloheteroalquilo C_{2-10} ,
 (2) aril-arilo, y
 (3) aril-heteroarilo,

30 en donde cada cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a ;
 R^2 se selecciona independientemente entre halógeno R^2 puede seleccionarse entre: F y Cl.

35 En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre: fenil-dihidropirrolpirazol, bifenilo, fenil-naftaleno, fenil-tiazol, fenil-pirazina, fenil-furano, fenil-pirazol, fenilpirimidina y fenil-imidazol, en donde cada cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a .

En la presente invención, R^2 se selecciona independientemente entre halógeno. En otra realización de la presente

invención, cada R² se selecciona independientemente entre: Cl y F. En una clase de esta realización, R² es Cl. En otra clase de esta realización, R² es F.

5 En la presente invención, cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -CN, -CF₃, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Salquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -NH₂SO₂alquilo C₁₋₆, -NHC(O)alquilo C₁₋₆, -SO₂NHalquilo C₁₋₆ y -C(O)NHalquilo C₁₋₆.

10 En otra realización de la presente invención, cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y halógeno. En una clase de esta realización, cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, Cl y F. En otra clase de esta realización, cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y Cl. En otra clase de esta realización, cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y F. En otra clase de esta realización, R³ y R⁴ son hidrógeno. En otra clase de esta realización, R³ y R⁴ son Cl. En otra clase de esta realización, R³ y R⁴ son F.

15 En otra realización de la presente invención, cada R³ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -CN, -CF₃, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Salquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -NH₂SO₂alquilo C₁₋₆, -NHC(O)alquilo C₁₋₆, -SO₂NHalquilo C₁₋₆ y -C(O)NHalquilo C₁₋₆.

20 En otra realización de la presente invención, R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno y -alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, R³ es hidrógeno. En una clase de esta realización, R³ es halógeno.

25 En otra realización de la presente invención, R³ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y halógeno. En una clase de esta realización, R³ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, Cl y F. En otra clase de esta realización, R³ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y Cl. En otra clase de esta realización, R³ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y F. En otra clase de esta realización, R³ es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R³ es Cl. En otra clase de esta realización, R³ es F.

30 En otra realización de la presente invención, cada R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -CN, -CF₃, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -Salquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -NH₂SO₂alquilo C₁₋₆, -NHC(O)alquilo C₁₋₆, -SO₂NHalquilo C₁₋₆ y -C(O)NHalquilo C₁₋₆.

35 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno y -alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, R⁴ es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R⁴ es halógeno.

40 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y halógeno. En una clase de esta realización, R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, Cl y F. En otra clase de esta realización, R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y Cl. En otra clase de esta realización, R⁴ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y F. En otra clase de esta realización, R⁴ es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R⁴ es Cl. En otra clase de esta realización, R⁴ es F.

45 En la presente invención, R⁵ se selecciona de: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_uOH, -CH₂CO₂H y -CH₂CO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, R⁵ es hidrógeno.

50 En la presente invención, cada 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)_mN(Rⁱ)C(O)R^f, -(CH₂)_mN(Rⁱ)CO₂R^f, -(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)_mSO₂(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-arilo, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-heteroarilo, -(CH₂)_mSO₂NH₂, -(CH₂)_mSO₂NHalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂NHcicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mSO₂NH-arilo, -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo, -(CH₂)_mNHSO₂alquilo 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)R^f, -(CH₂)_mC(O)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mN(Rⁱ)C(O)N(Rⁱ)₂, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCOH, -(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 donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo y 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, -(CH₂)₁₋₅OH, -(CH₂)₁₋₅CN, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -(CH₂)₁₋₅CF₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -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: -(CH₂)_m-halógeno, oxo, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mN(R¹)₂, -(CH₂)_mCN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mC(O)R^f, -(CH₂)_mC(O)N(R¹)₂, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂R^f, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mcicloheteroalquilo C₂₋₆ y -(CH₂)_mheteroarilo, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -(CH₂)₁₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -(CH₂)₁₋₅CF₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -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, N(R¹)₂, -CN, -alquilo C₁₋₆, CF₃, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₇, SO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇, C(O)R^f, C(O)N(R¹)₂, -(CH₂)_mCO₂H, CO₂R^f, cicloalquilo C₃₋₇, cicloheteroalquilo C₂₋₆ y heteroarilo, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -(CH₂)₁₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -(CH₂)₁₋₅CF₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆ y -SO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆ y -CF₃, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -CO₂H.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, -OH, oxo, -CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂OH)₂, -NH₂, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, CF₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂-ciclopropilo, -SO₂-piperidina, -C(O)azetidina, -C(O)pirrolidina, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, -(CH₂)₃CO₂H, -CO₂CH₃, -ciclopropilo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, pirimidina, triazol, tiazol, oxazol, oxadiazol y piridazina, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -(CH₂)₁₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -(CH₂)₁₋₅CF₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆ y -SO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆ y -CF₃, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -CO₂H.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, -OH, oxo, -C(CF₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂OH)₂, -NH₂, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, CF₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂-ciclopropilo, -SO₂-piperidina, -C(O)azetidina, -C(O)pirrolidina, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, -(CH₂)₃CO₂H, -CO₂CH₃, -ciclopropilo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, pirimidina, triazol, tiazol, oxazol, oxadiazol y piridazina, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -(CH₂)₁₋₅OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -(CH₂)₁₋₅CF₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆ y -SO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆ y -CF₃, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -CO₂H.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_m-halógeno, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_mN(R¹)₂, -(CH₂)_mCN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mCF₃, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇, -(CH₂)_mC(O)R^f, -(CH₂)_mC(O)N(R¹)₂, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂R^f, -(CH₂)_mcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_mC₂₋₆cicloheteroalquilo y -(CH₂)_mheteroarilo, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo y en donde alquilo, cicloalquilo,

cicloheteroalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, $-(CH_2)_{1-5}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, $-(CH_2)_{1-5}CF_3$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo.

5 En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, $-(CH_2)_mOH$, N(Rⁱ)₂, -CN, -alquilo C₁₋₆, CF₃, $-(CH_2)_mSO_2$ alquilo C₁₋₆, SO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇, C(O)R^f, C(O)N(Rⁱ)₂, $-(CH_2)_mCO_2H$, CO₂R^f, cicloalquilo C₃₋₇, cicloheteroalquilo C₂₋₆ y heteroarilo, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, $-(CH_2)_{1-3}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, $-(CH_2)_{1-5}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, $-(CH_2)_{1-5}CF_3$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆ y -SO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆ y -CF₃, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -CO₂H.

20 En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, -CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂OH)₂, -NH₂, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, CF₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂-piperidina, -C(O)azetidina, -C(O)pirrolidina, -C(O)pirrolidina, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, $-(CH_2)_3CO_2H$, -CO₂CH₃, -ciclopropilo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, pirimidina, triazol, tiazol, oxazol, oxadiazol y piridazina, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, $-(CH_2)_{1-3}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₆, y en donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, $-(CH_2)_{1-5}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, $-(CH_2)_{1-5}CF_3$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆ y -SO₂alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆ y -CF₃, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -CO₂H.

35 En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, -CH₂OH, -C(CF₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂OH)₂, -NH₂, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, CF₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂-piperidina, -C(O)azetidina, -C(O)pirrolidina, -C(O)pirrolidina, -C(O)NHCH₃, -CO₂H, $-(CH_2)_3CO_2H$, -CO₂CH₃, -ciclopropilo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, pirimidina, triazol, tiazol, oxazol, oxadiazol y piridazina.

40 En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_mOH$, -alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_mSO_2$ alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_mC(O)R^f$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^i)_2$, $-(CH_2)_mC_{2-6}$ cicloheteroalquilo y $-(CH_2)_m$ heteroarilo, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, $-(CH_2)_{1-3}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, oxo, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo y 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, $-(CH_2)_{1-5}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, $-(CH_2)_{1-5}CF_3$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, CH₂fenilo, heteroarilo y CH₂heteroarilo.

50 En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_mOH$, -alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆, -C(O)R^f, -C(O)N(Rⁱ)₂, -cicloheteroalquilo C₂₋₆ y -heteroarilo, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, $-(CH_2)_{1-3}OH$ y -alquilo C₁₋₆ y 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, $-(CH_2)_{1-5}OH$, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 OH, -Oalquilo C₁₋₆, halógeno, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, $-(CH_2)_{1-5}CF_3$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂alquilo C₁₋₆.

60 En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -C(CH₃)(CH₂OH)₂, -C(CH₃)₂OH, -SO₂CH₃, -C(O)pirrolidina, -C(O)NHCH₃, morfolina y pirazol.

65 En la presente invención, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, $-(CH_2)_n$ cicloalquilo C₃₋₁₀, $-(CH_2)_n$ cicloalqueno C₃₋₁₀, $-(CH_2)_n$ cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, $-(CH_2)_n$ cicloheteroalqueno C₂₋₁₀, $-(CH_2)_n$ arilo, $-(CH_2)_n$ heteroarilo, oxo, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_n$ halógeno, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nNO_2$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nNH$ (alquilo C₁₋₆), $-(CH_2)_nN$ (alquilo C₁₋₆)₂, $-(CH_2)_nNHCO_2H$, $-(CH_2)_nO$ alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_nO$ alqueno C₂₋₆, $-(CH_2)_nCO$ alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2)_nCO_2R^i$, $-(CH_2)_nOC(O)R^i$, $-(CH_2)_qC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_qCO_2N(R^e)_2$, -

(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nN(R^g)₂, -(CH₂)_nOC(O)(CH₂)_nN(R^g)₂, -(CH₂)_nN(R^e)C(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nN(R^e)SO₂Rⁱ, -(CH₂)_nSO₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nSO₂N(R^e)R^g, -(CH₂)_nSO₂N(R^e)C(O)Rⁱ, -(CH₂)_nSO₂N(R^e)CO₂Rⁱ, -(CH₂)_nSO₂N(R^e)CON(R^g)₂, -(CH₂)_nC(O)N(R^e)SO₂Rⁱ, -(CH₂)_nN(R^e)C(O)N(R^g)₂, =N(OH) y =N(Oalquilo C₁₋₆), en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, -OH, halógeno y -NH₂ en donde cada NH está
5 sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloheteroalquilo, cicloheteroalqueno, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra realización de la presente invención, cada R_b se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_s-OH, en
10 donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₆, -OH, halógeno y -NH₂ en donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c. En una clase de esta realización de la presente invención, cada R_b es -OH.

En otra realización de la presente invención, cada R_b es -OH.

En la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rN(R^e)₂,
-(CH₂)_rCN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -alquil 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)_rCO₂R^f, -(CH₂)_rcicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_rcicloheteroalquilo
C₂₋₆, -(CH₂)_rarilo y -(CH₂)_rheteroarilo, en donde cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes
20 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. En una clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente entre: oxo, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rCO₂H y -(CH₂)_rCO₂R^f,
25 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. En una subclase de esta clase, cada R^c se selecciona independientemente entre: oxo, -OH, -CO₂H y -CO₂R^f.

En otra realización de la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -
30 (CH₂)_rOH, -(CH₂)_rN(R^e)₂, -(CH₂)_rCN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -alquil 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 y -(CH₂)_rCO₂R^f, 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
35 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 realización de la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -
40 (CH₂)_rOH, -(CH₂)_rN(R^e)₂, -(CH₂)_rCN, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -alquil C₁₋₆-OH.

En otra realización de la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo y -
alquilo C₁₋₆.

En la presente invención, cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ y -O-
45 alquilo C₁₋₆, en donde 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 otra realización de la presente invención, cada R_e se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo
50 C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆, en donde 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 otra realización de la presente invención, cada R₉ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo
55 C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆, en donde 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 otra realización de la presente invención, cada R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo
60 C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆, en donde 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 la presente invención, cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆,
-C(O)Rⁱ, -CO₂Rⁱ y -SO₂Rⁱ, en donde alquilo y 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.

En otra realización de la presente invención cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y -alquilo
65 C₁₋₆. En una clase de esta realización, cada Rⁱ se selecciona independientemente entre: hidrógeno y -CH₃.

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

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

10 En la presente invención, r es 0, 1 o 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.

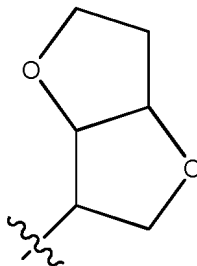
15 En la presente invención, s es 0, 1, 2, 3 o 4. En una clase de esta realización, s es 0, 1, 2 o 3. En una clase de esta realización, s es 0, 1 o 2. En otra clase de esta realización, s es 0 o 1. En otra clase de esta realización, s es 1 o 2. En otra clase de esta realización, s es 0 o 2. En otra clase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

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

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

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

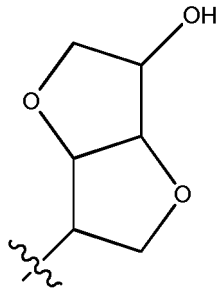
30 T es CR³;
 U es CR¹;
 V es CR²;
 W es CR⁴;
 X es -O-;
 35 Y es:



40 en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R_b; Z es NR⁵;
 cada R¹ se selecciona independientemente entre: aril-arilo, en donde cada arilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R_a;
 R² es halógeno;
 R³ es hidrógeno o halógeno;
 45 R⁴ es hidrógeno; y R⁵ es hidrógeno;

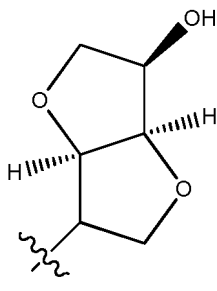
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una clase de esta realización, Y es:



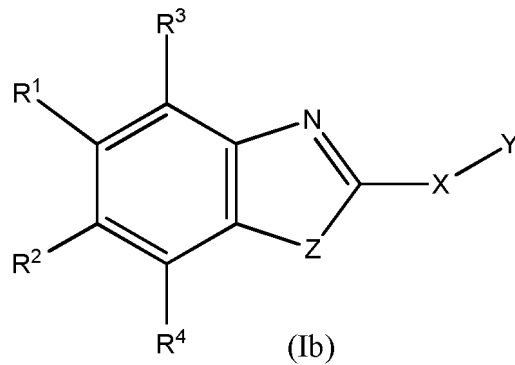
en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre Rb. En otra clase de esta realización, Y es:

5



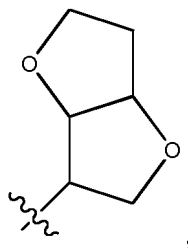
en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre Rb.

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



en donde Y es:

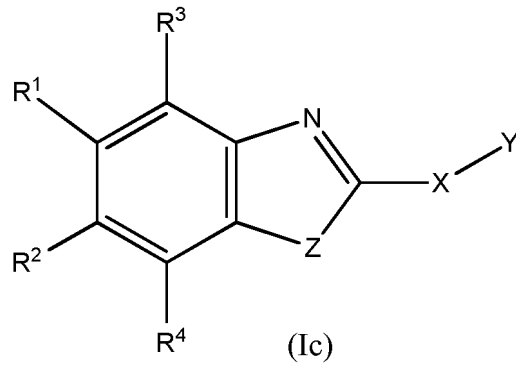
15



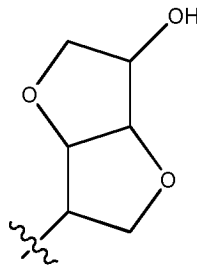
en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre Rb; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

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



en donde Y es:



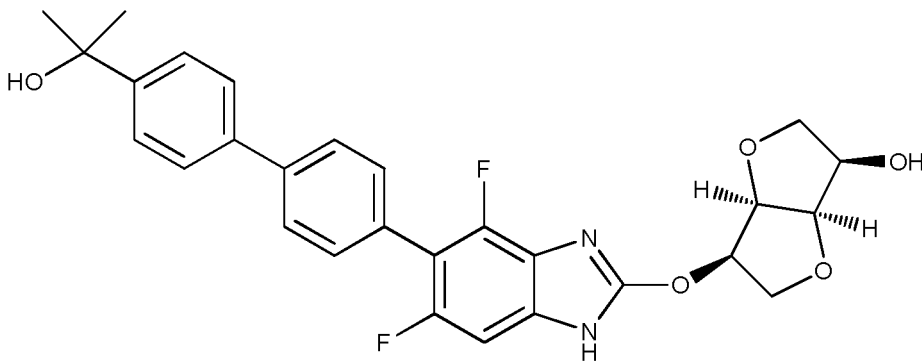
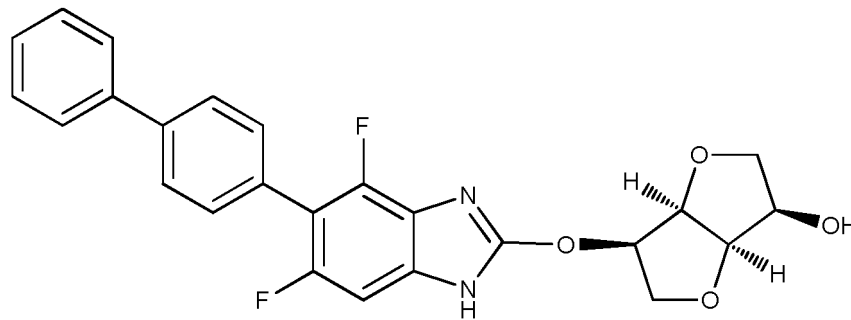
5

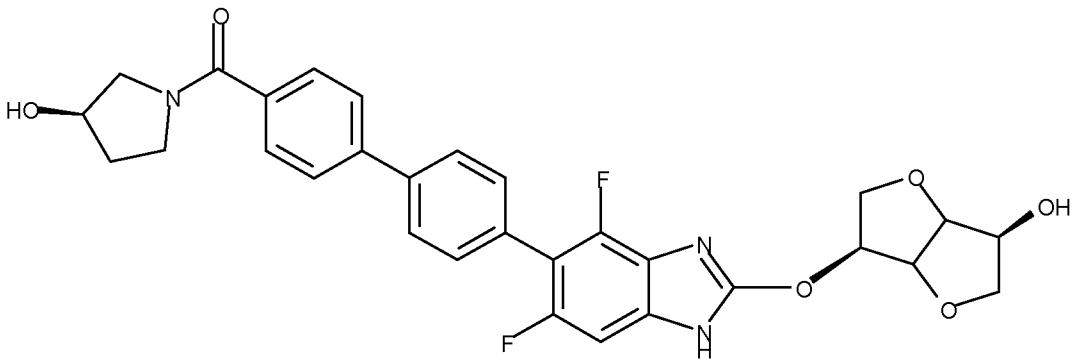
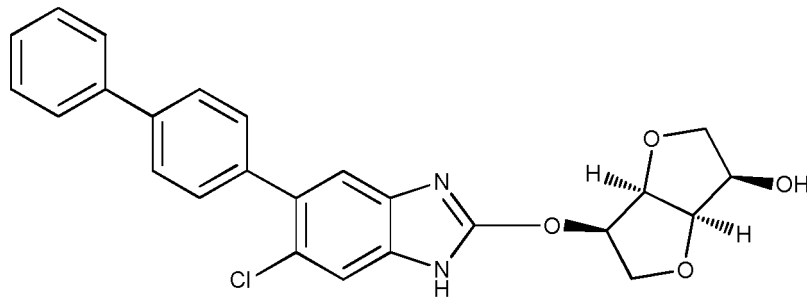
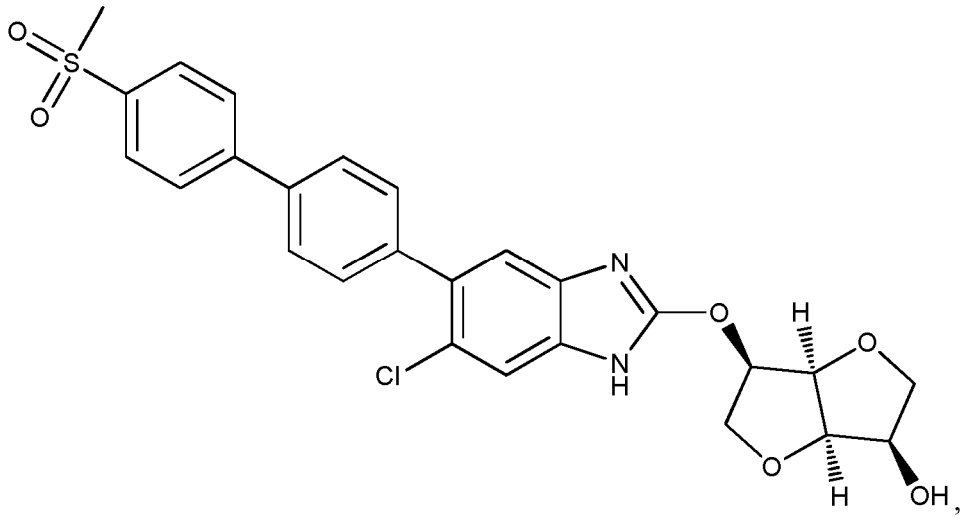
en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre Rb; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 El compuesto de fórmula estructural I, incluye los compuestos de las fórmulas estructurales Ib e Ic, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

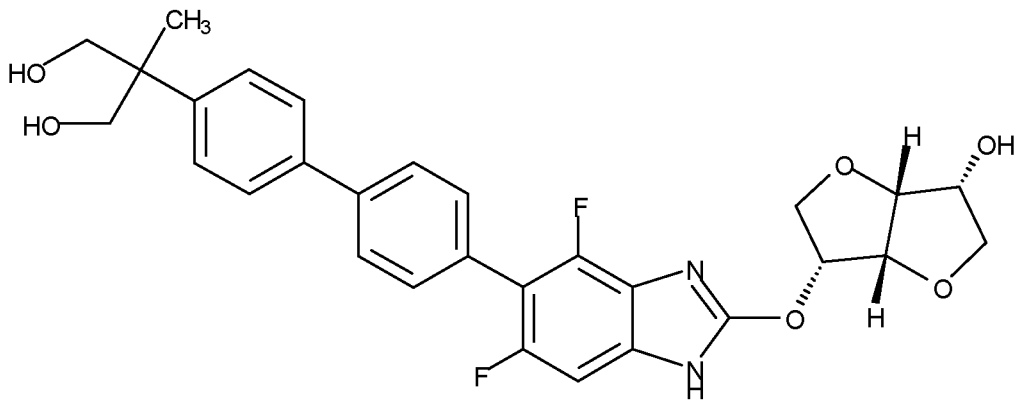
Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos de la presente invención que son útiles como activadores de AMP-proteína quinasa son los siguientes compuestos:

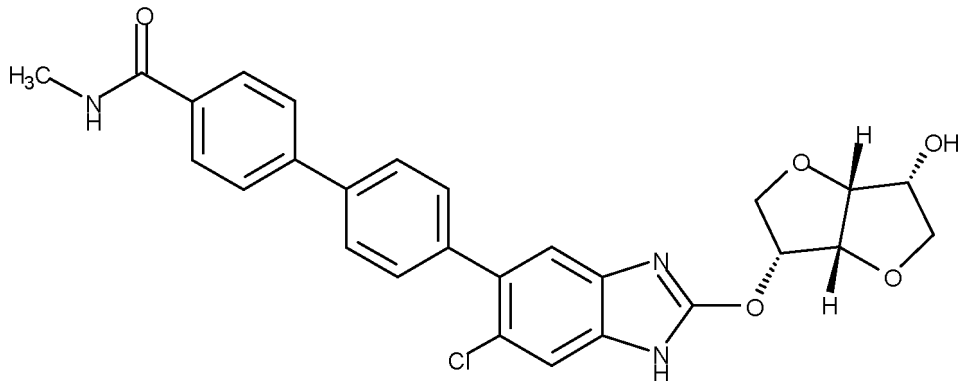
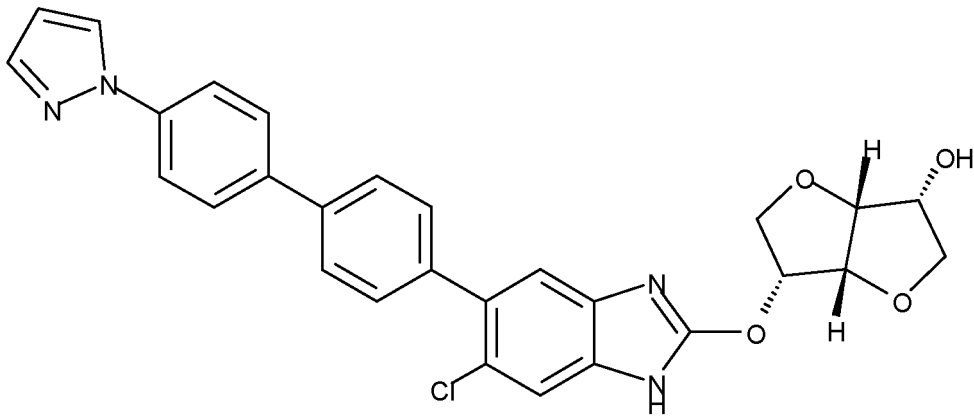
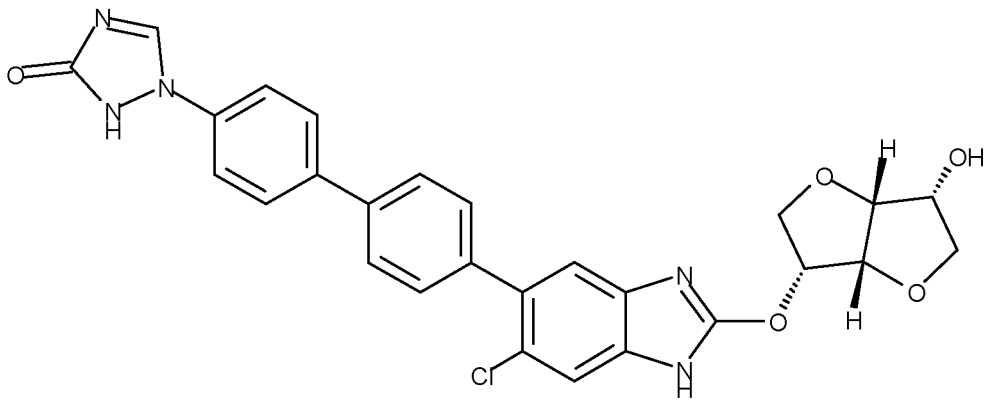
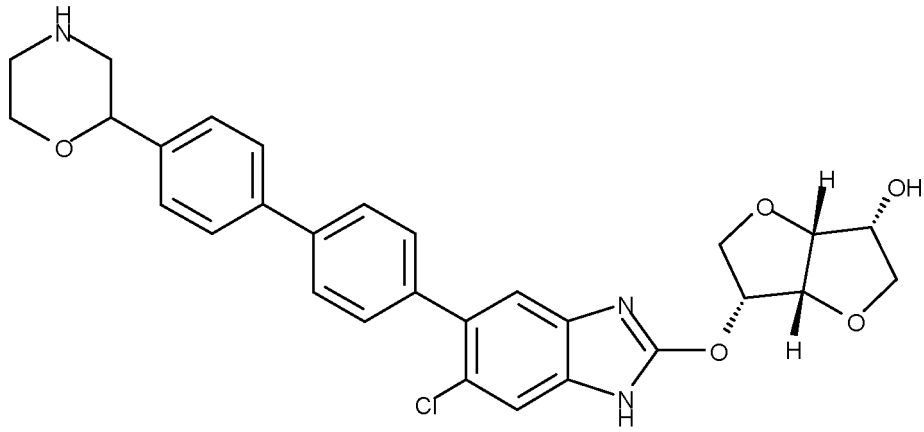
15

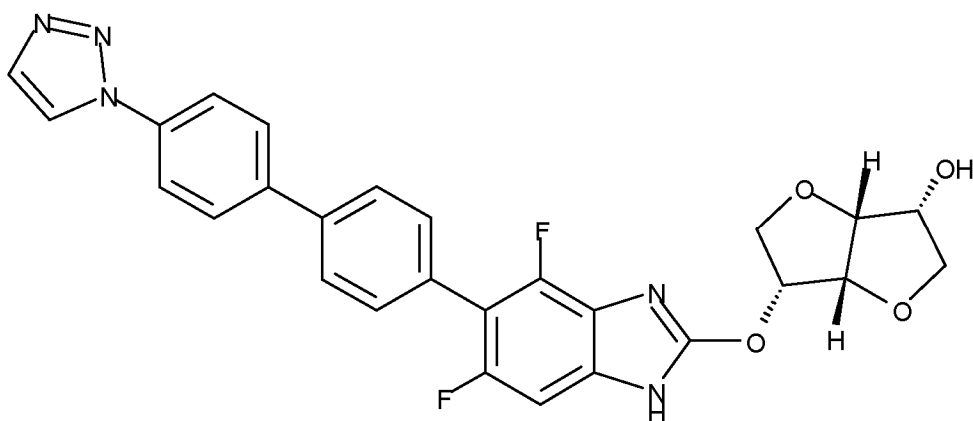




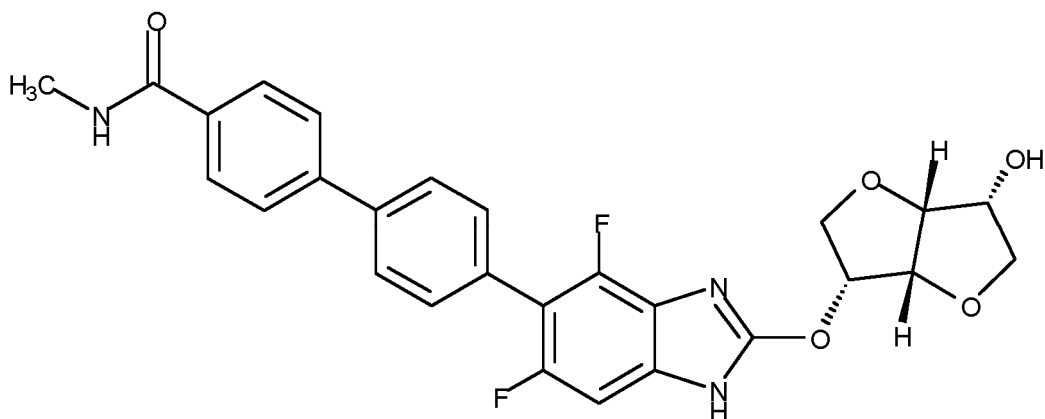
5







y



5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 "Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq(alc)", 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.

15 "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.

20 "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-heptenilo y similares. En una realización de la presente invención, alquinilo es etinilo. En otra realización, alquiniol es propargilo.

25 "Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados, espiro o unidos por puentes, mono o bicíclicos, 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. En otra realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En otra realización, cicloalquilo C_{3-7} es ciclopropilo.

35 "Cicloalquenilo" significa anillos carbocíclicos, espiro o unidos por puentes, mono o bicíclicos, 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.

"Cicloheteroalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados, espiro o unidos por puentes, monocíclicos, bicíclicos, no aromáticos, que tiene cada uno de 2 a 14 átomos de carbono y que contienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. En una realización, cicloheteroalquilo C₂₋₁₀ significa anillo carbocíclico, espiro o unidos por puentes, mono o bicíclicos, 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. En otra realización, cicloheteroalquilo C₂₋₆ significa anillo carbocíclico, espiro o unidos por puentes, mono o bicíclicos, no aromáticos, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. En otra realización, cicloheteroalquilo C₂₋₇ significa anillo carbocíclico, espiro o unidos por puentes, mono o bicíclicos, no aromáticos, que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y que contiene, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. En otra realización, cicloheteroalquilo C₃₋₇ significa anillo carbocíclico, espiro o unidos por puentes, mono o bicíclicos, no aromáticos, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que contiene, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Ejemplos de cicloheteroalquilo incluyen tetrahydrofurano, azetidino, perhidroazepino, dihydrofurano, dioxano, oxano, morfolino, 1,4-ditiano, piperazino, piperidino, 1,3-dioxolano, imidazolidino, imidazolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, pirano, tetrahydropirano, dihydropirano, oxatolano, ditolano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolino, dioxidoisotiazolidino, azacicloheptilo, diazobicyclo[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 hidantoína 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. En otra realización, cicloheteroalquilo C₂₋₆ es piperidina, morfolina, pirrolidina o tetrahydropirano. En otra realización, cicloheteroalquilo C₃₋₇ es azetidina o pirrolidina. En otra realización, cicloheteroalquilo C₃₋₇ es azetidina, pirrolidina o piperazina. En otra realización, cicloheteroalquilo C₂₋₇ es piperidina. En otra realización, cicloheteroalquilo C₂₋₁₀ es dihydropirrolopirazol.

En otra realización, cicloheteroalquilo C₂₋₁₀ es un anillo carbocíclico espiro o unido por puentes, monocíclico, 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.

"Cicloheteroalqueno" significa anillo espiro o unidos por puentes, monocíclico o bicíclico, aromático, que tiene cada uno de 2 a 14 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace y que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Ejemplos de cicloheteroalqueno incluyen 1,2,4-oxadiazol-5-ona, 1,2,4-tiadiazol-5-ona, 1,2,4-triazol-3-ona y 1,2,3,6-tetrahydropiridina, dihydro-1,3,4-oxadiazol y [1,6]-dihydropiridina y similares. En una realización de la presente invención, cicloheteroalqueno es dihydro-1,3,4-oxadiazol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalqueno es [1,6]-dihydropiridina.

En otra realización, cicloheteroalqueno C₂₋₁₀ es un anillo carbocíclico, bicíclico, no aromático que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N y NH. En una clase de esta realización, cicloheteroalqueno es dihydropirrolo[3,4-c]pirazol. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es 4,6-dihydropirrolo[3,4-c]pirazol.

En otra realización, cicloheteroalqueno C₂₋₆ es un anillo carbocíclico bicíclico no aromático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y NH. En una clase de esta realización, cicloheteroalqueno es dihydroimidazol o tetrahydropirimidina. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es 2,5 dihydro-1H-imidazol o 1,4,5,6-tetrahydropirimidina. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es dihydroimidazol. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es 2,5 dihydro-1H-imidazol. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es tetrahydropirimidina. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es 1,4,5,6-tetrahydropirimidina. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es dihydrotiopirano. En otra clase de esta realización, cicloheteroalqueno es 3,6-dihydrotiopirano.

"Arilo" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono, en donde 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 cicloalqueno. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftaleno, bifenilo, indano y 5,6,7,8-tetrahydro-naftaleno y similares. En una realización de la presente invención, arilo es fenilo, naftaleno, bifenilo, indano y 5,6,7,8-tetrahydro-naftaleno. En otra realización de la presente invención, arilo es fenilo, naftaleno, indano y 5,6,7,8-tetrahydro-naftaleno. En una clase de esta realización, arilo es fenilo o 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 donde al menos uno de los 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,

cicloalqueno, cicloheteroalquilo o cicloheteroalqueno, 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 un cicloheteroalquilo o cicloheteroalqueno. Ejemplos de heteroarilos incluyen: pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, tiazol, tiofeno, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, indol, indazol, carbazol, benzotriazol, benzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzoisooxazol, benzodioxano, oxazol, furano, benzoxazol, isoxazol, indolina, isoindolina, tetrazol, imidazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, benzotiazol, benzopirazol, imidazopiridina, benzodioxol, dihidropiridina, dihidropirrolpiridina, dihidrobenzooxazina, benzodioxol, benzodioxina, pirrolopiridina, triazolpiridina, dihidropiridooxazina, dihidropirrolpirazol, dihidrobenzooxazina, dihidroindol, dihidroisoindol, dihidrobenzoimidazol, dihidroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydrociclopentaindol, tetrahydroquinoxalina 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, 3,4-dihidropirido[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-tetrahydroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahydrociclopenta[b]indol, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, benzodioxano y 4,6-dihidropirrolpirazol. 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. En otra realización, heteroarilo es tiazol, pirazina, furano, pirazol, pirimidina y midazol. En otra realización, heteroarilo es pirazol, imidazol, pirimidina, triazol, tiazol, oxazol, oxadiazol o piridazina.

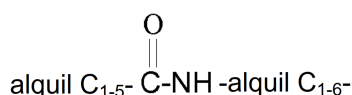
En otra realización de la presente invención, dihidropirrolpirazol es 4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol.

En otra realización de la presente invención, dihidroimidazol es 4,5-dihidro-1H-imidazol.

"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, R¹, 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 C₁₋₅ alquilo C₁₋₆ es equivalente a:



Al elegir los compuestos de la presente invención, un experto habitual en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R¹, R², etc., deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química.

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

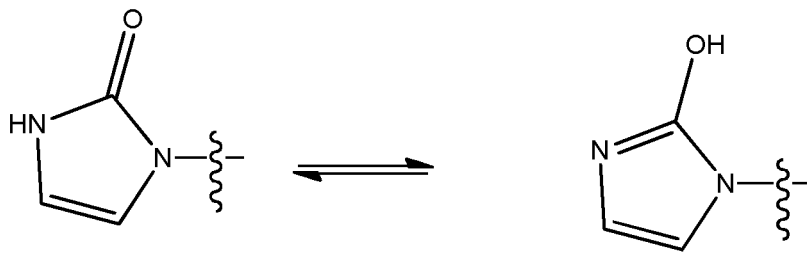
Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pretende que la presente invención comprenda todas dichas formas isoméricas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

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

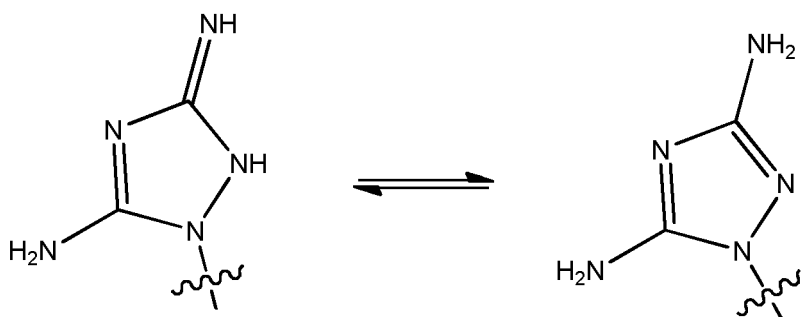
documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Un ejemplo de ese tipo puede ser una cetona y su forma enólica, lo que se conoce como tautómeros ceto-enol. Tanto los tautómeros individuales como las mezclas de los mismos están abarcados en los compuestos de Fórmula I.

5 Ejemplos de tautómeros incluyen, pero sin limitación:



y

10



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 en 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 por aquellos 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, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potásicas, sódicas, de cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potásica y sódica. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, 5 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 10 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 cálcico, 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, 15 poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tanato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isotionato, trietyoduro, lactato, panoato, 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, se pretende que las referencias a los compuestos de Fórmula I incluyan también las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención son activadores de la proteína cinasa activada por AMP. Esta invención 25 proporciona compuestos para su uso en la activación de proteína cinasa activada por AMPK y el tratamiento de enfermedades mediadas por proteína cinasa activada por AMPK administrando a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de dichos compuestos.

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima heterotrimérica compuesta de una subunidad catalítica 30 α y subunidades reguladoras β y γ . Hay dos genes que codifican isoformas de las subunidades tanto α como β ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$) y tres genes que codifican isoformas de la subunidad γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$ y $\gamma 3$) lo que conduce a 12 posible combinaciones heterotriméricas. La isoforma $\alpha 2$ se encuentra predominantemente en AMPK de músculo esquelético y cardíaco; las isoformas tanto $\alpha 1$ como $\alpha 2$ se encuentran en AMPK hepática; mientras que en células β de islotes pancreáticos predomina la AMPK de isoforma $\alpha 1$. En particular, los compuestos de fórmula estructural I son 35 activadores de al menos una isoforma heterotrimérica de proteína cinasa activada por AMP.

Un "activador" es un compuesto que aumenta la actividad (fosforilación de sustratos corriente abajo) 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, 40 trastornos y afecciones que responden a la activación de proteína cinasa activada por AMP. Como activadores de AMPK, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la 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 45 sangre, esteatohepatitis no alcohólica, protección contra daños por isquemia y reperfusión y trastornos lipídicos, tales como dislipidemia, niveles elevados de triglicéridos en plasma, niveles elevados de ácidos grasos libres, niveles elevados de colesterol, niveles elevados de lipoproteína de baja densidad (LDL) y bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el 50 tratamiento del cáncer, hipoxia y apoptosis inducida por glucocorticoides. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la sarcopenia mediante el tratamiento o la prevención de la pérdida de masa de músculo esquelético, incluyendo pero sin limitación una pérdida de masa de músculo esquelético debida al envejecimiento.

Una o más de las siguientes enfermedades pueden tratarse mediante la administración de una cantidad 55 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesite tratamiento o prevención de: (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) alto 60 colesterol LDL; (10) aterosclerosis; (11) aterosclerosis, (12) hipertensión y (13) sarcopenia.

En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para el tratamiento de 65 una o más de las siguientes enfermedades mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que necesita tratamiento: (1) diabetes de tipo 2; (2) hiperglucemia; (3) síndrome metabólico; (4) obesidad; (5) hipercolesterolemia; y (6) hipertensión.

Los compuestos de fórmula estructural I también se pueden usar para fabricar un medicamento para su uso en el

tratamiento de una o más de las enfermedades anteriores.

Los compuestos también pueden ser eficaces para reducir la 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 aliviar la hiperinsulinemia, que se produce con frecuencia en pacientes diabéticos o prediabéticos, modulando los cambios bruscos en el nivel de glucosa en suero que se producen con frecuencia 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, métodos y medicamentos descritos en el presente documento también pueden ser eficaces en: a) reducción de los riesgos de secuelas adversas asociadas con el síndrome metabólico, b) reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis, c) retardo del inicio de la aterosclerosis y/o d) reducción del riesgo de secuelas de la aterosclerosis. Las secuelas de la aterosclerosis incluyen angina, claudicación, infarto de miocardio, ictus y otros. Manteniendo la hiperglucemia bajo control, los compuestos también pueden ser eficaces para retardar o prevenir la reestenosis vascular y la retinopatía diabética.

Los compuestos de la presente invención también pueden tener utilidad para mejorar o restaurar la función de células β y pueden ser útiles para tratar la diabetes de tipo 1 y para retardar o prevenir que un paciente con diabetes de tipo 2 necesite terapia de insulina.

Otros posibles resultados del tratamiento con los compuestos de la presente invención pueden ser: 1) una disminución de la síntesis de ácidos grasos; 2) un aumento de la oxidación de ácidos grasos y cetogénesis; 3) una disminución de la síntesis de colesterol, lipogénesis y síntesis de triglicéridos; 4) una disminución de los niveles y la concentración de glucosa en sangre; 5) una mejora de la homeostasis de la glucosa; 6) una normalización del metabolismo de la glucosa; 7) una disminución de la tensión arterial; 8) un aumento de HDL; 9) una disminución de LDL; 10) una disminución de triglicéridos en plasma; 11) una disminución de ácidos grasos libres; 12) una disminución de la producción de glucosa hepática; 13) una mejora de la acción de la insulina; 14) una disminución de la tensión arterial; 15) una mejora de la sensibilidad a la insulina; 16) una supresión de la producción de glucosa hepática; 17) una inhibición de la lipogénesis de novo; 18) estimulación de la captación de glucosa en músculo; 19) modulación de la secreción de insulina por células β pancreáticas; 20) una disminución del peso corporal; 21) un aumento de la masa de músculo esquelético; y 22) una prevención de la pérdida de masa de músculo esquelético.

Los compuestos de la presente invención 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 lipídicos, (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) tensión arterial alta (hipertensión) y (19) resistencia a la insulina.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento y control de dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia y/o hipertrigliceridemia, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I solo o con un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, en particular un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina o ZD-4522. El compuesto de fórmula I también se puede usar provechosamente en combinación con otros fármacos reductores de lípidos, tales como inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ésteres de estanol, glucósidos de estanol tales como tiquesida y azetidinas tales como ezetimiba), 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, secuestrantes de ácido biliar, inhibidores del transporte microsómico de triglicéridos e inhibidores de la recaptación de ácidos biliares. Estos tratamientos de combinación pueden ser eficaces para el tratamiento o control de una o más afecciones relacionadas seleccionadas del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, alto LDL y bajo HDL.

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de la diabetes de tipo 2 mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos 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 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la diabetes mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación. La presente invención también proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento y prevención de diabetes en sujetos prediabéticos administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación.

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el

tratamiento, control o prevención de la obesidad mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, solos 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 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la obesidad mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación. La presente invención también proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento y prevención de obesidad en sujetos con sobrepeso administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad.

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de la hiperglucemia mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, solos 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 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de la resistencia a la insulina mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, solos 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 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de trastornos lipídicos mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, solos 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 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la dislipidemia y trastornos relacionados con el trastorno lipídico mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación.

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de la aterosclerosis mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, solos 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 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento, control o prevención de la hipertensión mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, solos 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 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento y prevención de la hipertensión en sujetos prehipertensos administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación.

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

Los compuestos de la presente invención en donde Y es un derivado de hexahidrofuro[3,2-b]furano tienen el beneficio inesperado de inhibición reducida de isoenzimas CYP2C9 o CYP2C8 recombinantes, en comparación con compuestos análogos en donde Y es fenilo. En particular, los compuestos de la presente invención en donde Y es un derivado de hexahidrofuro[3,2-b]furano tienen el beneficio inesperado de inhibición reducida de isoenzimas CYP2C9 o CYP2C8 recombinantes, en comparación con compuestos análogos en donde Y es ácido benzoico.

La inhibición de una isoenzima CYP recombinante se mide usando un sustrato de sonda, que, tras la oxidación por microsoma hepático humano, se convierte en un metabolito que se supervisa mediante LC-MS/MS. NADPH o el sistema de regeneración de NADPH se usan como donantes de electrones para el ciclo catalítico microsómico. Se realizaron incubaciones de control que no contenían inhibidores para evaluar las actividades al 100 %. La actividad de la enzima se evalúa en presencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba. Se usan inhibidores enzimáticos específicos convencionales como controles positivos. Se generan curvas de inhibición y se calculan valores de CI50 para compuestos probados.

La administración conjunta de inhibidores de CYP con agentes farmacéuticos que son metabolizados por la enzima puede provocar concentraciones elevadas en circulación de los agentes farmacéuticos. Esto puede conducir a acontecimientos adversos.

El término "diabetes", como se usa en el presente 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 independiente de la insulina (es decir, diabetes mellitus no insulino dependiente), aparece con frecuencia frente a niveles normales o incluso elevados de insulina y parece ser el resultado de la incapacidad de los tejidos para responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 también son obesos. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar la diabetes tanto de tipo 1 como de tipo 2. La expresión "diabetes asociada con la obesidad" se refiere a diabetes provocada por obesidad o como resultado de obesidad. Las composiciones pueden ser especialmente eficaces para tratar la diabetes de tipo 2. Las composiciones de la presente invención también pueden ser útiles para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus gestacional.

La diabetes se caracteriza por un nivel de glucosa en plasma en ayunas de más de o igual a 126 mg/dl. Un sujeto diabético tiene un nivel de glucosa en plasma 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 alterado de glucosa en plasma 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 alteración de la glucosa en ayunas (un nivel de glucosa en plasma 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 de glucosa en plasma en 2 horas de ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl); o resistencia a la insulina, que provoca un mayor riesgo 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 en plasma en un sujeto con triglicéridos en plasma elevados. Otro resultado del tratamiento es la disminución del colesterol LDL en un sujeto con altos niveles de colesterol LDL. Otro resultado del tratamiento puede ser el aumento del 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 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 necesite. 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, provocados por o resultan de la diabetes. Los ejemplos de trastornos relacionados con la diabetes incluyen daño en la retina, nefropatía y daño nervioso.

El término "ateroesclerosis", como se usa en el presente documento, abarca enfermedades y afecciones vasculares que son reconocidas y comprendidas por los médicos en ejercicio en los campos 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 abarcadas 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, cuando existe el potencial, de un acontecimiento de cardiopatía coronaria, un acontecimiento cerebrovascular o claudicación intermitente. Se pretende que los eventos de cardiopatía coronaria incluyan muerte por CPC, infarto de miocardio (es decir, un ataque al corazón) y procedimientos de revascularización coronaria. Se pretende que los acontecimientos cerebrovasculares incluyan ictus isquémico o hemorrágico (también conocido como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de angiopatía periférica. Se pretende que la expresión "acontecimiento de enfermedad aterosclerótica", como se usa en el presente documento, abarque acontecimientos de cardiopatía coronaria, acontecimientos cerebrovasculares y claudicación intermitente. Se pretende que las personas que han experimentado previamente uno o más acontecimientos de enfermedad aterosclerótica no letal sean aquellos para los que existe la posibilidad de recidiva de dicho acontecimiento. Debe entenderse que la expresión "trastornos relacionados con la aterosclerosis" significa trastornos asociados con, provocados por o resultantes de la aterosclerosis.

El término "hipertensión", como se usa en el presente documento, incluye hipertensión esencial, o primaria, en donde 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 tensión arterial, en que los niveles de tensión tanto sistólica como diastólica están elevados (≥ 140 mm de Hg/ ≥ 90 mm de Hg) e hipertensión sistólica aislada, en que solo la tensión sistólica está

elevada a más de o igual a 140 mm de Hg, mientras que la tensión diastólica es de menos de 90 mm de Hg. La tensión sanguínea normal puede definirse como menos de 120 mm de Hg de sistólica y menos de 80 mm de Hg de diastólica. Un sujeto hipertensivo es un sujeto con hipertensión. Un sujeto prehipertensivo es un sujeto con una tensión 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 tensión sanguínea en un sujeto con alta tensión sanguínea. 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 el presente documento están asociados con, provocados por o resultan de la hipertensión. Los ejemplos de trastornos relacionados con la hipertensión incluyen, pero sin limitación: cardiopatía, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia renal e ictus.

Las dislipidemias y trastornos lipídicos 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 permiten 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 lo normal, que aún no es dislipidémico.

Debe entenderse que las expresiones "trastornos relacionados con la dislipidemia" y "trastornos relacionados con trastornos lipídicos" significa trastornos asociados con, provocados por o que resultan de la dislipidemia o trastornos lipídicos. 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 lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en plasma, aterosclerosis y sus secuelas, arteriopatía coronaria o carotídea, infarto de miocardio e ictus.

El término "obesidad", como se usa en el presente 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 altura en metros cuadrados (kg/m^2). "Obesidad" se refiere a una afección por la que un sujeto, por lo demás sano, tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ o una afección por la que un sujeto con al menos una comorbilidad tiene un IMC mayor de o igual a $27 \text{ kg}/\text{m}^2$. Un "sujeto obeso" es un sujeto, por lo demás sano, con un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ o un sujeto con al menos una comorbilidad con un IMC mayor de o igual a $27 \text{ kg}/\text{m}^2$. 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 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ hasta menos de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ o un sujeto con al menos una comorbilidad con un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ hasta menos de $27 \text{ kg}/\text{m}^2$.

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 que 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 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. 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 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. En Asia-Pacífico, un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto con un IMC de más de $23 \text{ kg}/\text{m}^2$ hasta menos de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Como se usa en el presente 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, hiperuracidemia, gota, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de apnea del sueño, síndrome de hipoventilación y obesidad, 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 de ese 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 la farmacoterapia. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de la aparición de y/o la gravedad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede provocar convenientemente una reducción de la ingesta de alimentos o calorías por parte del sujeto, incluyendo una reducción de 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 reducción del peso en pacientes que lo necesiten. El tratamiento también puede provocar una alteración de la tasa metabólica, tal como un aumento de la tasa metabólica, en lugar de o además de una inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y/o minimización de la resistencia metabólica que normalmente resulta de la pérdida de peso.

La prevención de la obesidad y 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 de peso corporal que se había perdido previamente como resultado de la dieta, el ejercicio o la farmacoterapia. 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 gravedad de trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Por otra parte, si el tratamiento comienza en sujetos que ya son obesos, dicho tratamiento puede prevenir la aparición, progresión o gravedad de trastornos relacionados con la obesidad, tales como, pero sin limitación, arterioesclerosis, diabetes de tipo II, enfermedad de ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, artrosis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colelitiasis.

Los trastornos relacionados con la obesidad en el presente documento están asociados con, provocados por o resultan 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 endometrial, de mama, de próstata y de colon, artrosis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos biliares, cardiopatía, ritmos cardíacos anómalos y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, muerte súbita, ictus, 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 la movilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación y obesidad (síndrome de Pickwick), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arterioesclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, enfermedad de la vesícula biliar, gota y cáncer de riñón.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles para tratar o prevenir la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en gatos y perros. Como tal, 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), 16 de enero de 2002, págs. 356-359. En resumen, una persona se define como aquejada de síndrome metabólico si la persona tiene tres o más de los siguientes trastornos: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, alta tensión sanguínea y alta 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.

Debería 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 necesite tratamiento.

La administración del compuesto de fórmula estructural I para practicar los usos médicos actuales se lleva a cabo administrando una cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I al mamífero que necesite dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica según los usos médicos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual es
5 determinada, en el análisis final, por el médico o veterinario a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta que se va 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 el paciente pueda necesitar de forma simultánea y otros factores a criterio del médico.

10 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 que se va a tratar y con el compuesto concreto de fórmula I y su vía de
15 administración. También variará según 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 kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg y lo más preferiblemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis individuales o divididas. Por otro lado, en algunos casos, puede ser necesario usar dosis no comprendidas en estos límites.

20 Para el uso en el que se emplea una composición para administración intravenosa, un intervalo de dosificación adecuado 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 al día.

25 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 al día. En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg al 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,
30 750 o 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis 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. Se entiende que el término "composición", como en
35 composición farmacéutica, incluye un producto que comprende el o los principios activos y el o los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, 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. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente
40 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 adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, en particular un ser humano o un animal de compañía tal como un perro o gato, una dosis eficaz de un compuesto de la presente
45 invención. Por ejemplo, pueden emplearse vías 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
50 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 receptor del mismo. 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 farmacéutica unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

60 Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización 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 dosificada (MDI), que puede formularse como una suspensión o solución de un compuesto de fórmula I en propulsores adecuados, tales como fluorocarburos o hidrocarburos y aerosol de inhalación de polvo seco (DPI), que puede formularse como
65 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 para uso externo y similares. Las composiciones farmacéuticas tópicas que contienen los compuestos de la presente invención habitualmente incluyen de aproximadamente un 0,005 % a 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 por los expertos habituales 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 según técnicas convencionales de formulación 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 de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, 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 frente a las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, evidentemente, vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas.

Además de las formas de dosificación habituales 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 los 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 pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas (incluyendo formulaciones de liberación temporizada o liberación sostenida), píldoras, obleas, polvos, gránulos o comprimidos, conteniendo cada uno 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 preparados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada, el principio activo en una forma fluida tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Convenientemente, cada comprimido, oblea o cápsula 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 dosis al paciente que se va a tratar.

Los medios adecuados adicionales de administración de los compuestos de la presente invención incluyen inyección, embolada o infusión intravenosa, 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. Asimismo, basándose en las propiedades del compuesto individual seleccionado para su administración, la dosis puede administrarse con menos frecuencia, por ejemplo, semanalmente, dos veces a la semana, mensualmente, etc. La dosificación unitaria será, por supuesto, consecuentemente mayor 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 dosificación 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 Conc. líq. 1,2 mg
Estearato de magnesio	1,5	Triclorofluorometano, NF 4,025 g
	600	Diclorodifluorometano, NF 12,15 g

5

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o alivio de las enfermedades, trastornos o afecciones para los que pueden ser útiles compuestos de fórmula I. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de forma contemporánea o secuencial con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de fórmula I. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más principios activos adicionales, 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.

10

15

20

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

25

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.

30

Por tanto, según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un activador de AMPK y uno o más principios activos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AMPK. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona un producto que comprende un activador de AMPK y uno o más principios activos como una preparación combinada para su 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.

35

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

40

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de diabetes, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, dislipidemia, cáncer, aterosclerosis y trastornos relacionados de los mismos, que comprende la administración a un paciente que necesite 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.

45

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de diabetes, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, dislipidemia, cáncer, aterosclerosis y trastornos relacionados de los mismos, que comprende la administración a un paciente que necesite 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.

50

Los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica en combinación con un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación:

- (1) inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4) (por ejemplo, sitagliptina, alogliptina, linagliptina, vildagliptina, saxagliptina, teneligliptina, omarigliptina);
- (2) sensibilizadores a la insulina, incluyendo (i) agonistas de PPAR γ , tales como las glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, AMG 131, MBX2044, mitoglitazona, lobeglitazona, IDR-105, rosiglitazona y balaglitazona) y otros ligandos de PPAR, incluyendo (1) agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, ZYH2, ZYH1, GFT505, chigliptazar, muragliptazar, aleglitazar, sodelgliptazar y navegliptazar); (2) agonistas de PPAR α tales como derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato, bezafibrato), (3) moduladores selectivos de PPAR γ (SPPAR γ M), (por ejemplo, tales como los desvelados en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408 y WO 2004/066963); y (4) agonistas parciales de PPAK γ ; (ii) biguanidas, tales como metformina y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular, clorhidrato de metformina y formulaciones de liberación de los mismos, tales como Glumetza™, Fortamet™ y GlucophageXR™; y (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, ISIS-113715 y TTP814);
- (3) insulina o análogos de insulina (por ejemplo, insulina detemir, insulina glulisina, insulina degludec, insulina glargina, insulina lispro, SBS1000 y formulaciones orales e inhalables de insulina y análogos de insulina);
- (4) leptina y derivados y agonistas de leptina;
- (5) amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida);
- (6) secretagogos de insulina de sulfonilurea y no sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, mitiglinida, meglitinidas, nateglinida y repaglinida);
- (7) inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol);
- (8) antagonistas del receptor de glucagón (por ejemplo, NOXG15, LY2409021);
- (9) miméticos de incretina, tales como GLP-1, análogos, derivados y miméticos de GLP-1; y agonistas del receptor de GLP-1 (por ejemplo, dulaglutida, semaglutida, albiglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, tasoglutida, GSK2374697, ADX72231, RG7685, NN9924, ZYOG1, CJC-1131 y BIM-51077, incluyendo formulaciones intranasales, transdérmicas y una vez a la semana de los mismos) y oxintomodulina y análogos y derivados de oxintomodulina;
- (10) agentes reductores de colesterol LDL tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, lovastatina, pravastatina, crivastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina), (ii) agentes secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo, colestilán, colestimida, clorhidrato de colesevalam, colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) inhibidores de la absorción de colesterol, (por ejemplo, ezetimiba) y (iv) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, (por ejemplo, avasimibe);
- (11) fármacos que aumentan el HDL, (por ejemplo, agonistas del receptor de niacina y ácido nicotínico y versiones de liberación prolongada de los mismos; MK-524A, que es una combinación de liberación prolongada de niacina y el antagonista de DP-1 MK-524);
- (12) compuestos antiobesidad;
- (13) agentes destinados a su uso en afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINE, glucocorticoides e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 o COX-2;
- (14) agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de la ECA (por ejemplo, lisinopriilo, enalapriilo, ramipriilo, captopriilo, quinapriilo y tandolapriilo), bloqueadores del receptor A-II (por ejemplo, losartán, candesartán, irbesartán, olmesartán medoxomilo, valsartán, telmisartán y eprosartán), inhibidores de renina (por ejemplo, aliskireno), bloqueantes beta y bloqueantes de canales de calcio;
- (15) activadores de glucocinasa (GKA) (por ejemplo, AZD6370);
- (16) inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, (por ejemplo, tales como los desvelados en la patente de los Estados Unidos n.º 6.730.690 y documento LY-2523199);
- (17) inhibidores de CETP (por ejemplo, anacetrapib, evacetrapib y torcetrapib);
- (18) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, (por ejemplo, tales como los desvelados en las patentes de los Estados Unidos n.º 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; y 6.489.476);
- (19) inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 o 2 (ACC1 o ACC2);
- (20) activadores de proteína cinasa activada por AMP (AMPK), tales como MB1055, ETC 1002;
- (21) otros agonistas de los receptores acoplados a proteína G: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (por ejemplo, MBX2982, APD597, GSK1292263, HM47000 y PSN821) y (iii) GPR-40 (por ejemplo, TAK875, MR 1704, TUG 469, TUG499, ASP 4178);
- (22) antagonistas de SSTR3 (por ejemplo, tales como los desvelados en el documento WO 2009/001836);
- (23) agonistas del receptor de neuromedina U (por ejemplo, tal como los desvelados en el documento WO 2009/042053, incluyendo, pero sin limitación, neuromedina S (NMS));
- (24) inhibidores de SCD;
- (25) antagonistas de GPR-105 (por ejemplo, tales como los desvelados en el documento WO 2009/000087);
- (26) inhibidores de SGLT (por ejemplo, ASP1941, SGLT-3, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, BI-10773, PF-04971729, remogloflozina, TS-071, tofogliflozina, ipragliflozina y LX-4211);
- (27) inhibidores de acil coenzima A:diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (DGAT-1 y DGAT-2);
- (28) inhibidores de ácido graso sintasa;
- (29) inhibidores de acil coenzima A:monoacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (MGAT-1 y MGAT-2);
- (30) agonistas del receptor TGR5 (también conocido como GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131 y M-BAR);
- (31) inhibidores del transportador de ácido biliar ileal;
- (32) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;

- (33) agonistas de PPAR;
 (34) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
 (35) anticuerpos IL-1b, (por ejemplo, XOMA052 y canakinumab);
 (36) mesilato de bromocriptina y formulaciones de liberación rápida del mismo;
 5 (37) agonistas de GPR 120 (tales como KDT501).

Otros agentes farmacéuticos adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, pero sin limitación:

- 10 (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 desvelados en los documentos WO97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685 y 03/027112, y SPPARMS (moduladores selectivos de PPAR gamma) tales como T131 (Amgen), FK614
 15 (Fujisawa), netoglitazona y metaglidásen; (2) biguanidas tales como buformina; metformina; y fenformina, y similares; (3) inhibidores de 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 desvelados en los documentos WO 04/041799, 04/050646, 02/26707, 02/26743, 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; glisulamida; tolazamida; y tolbutamida, y similares; (5) meglitinidas tales como repaglinida, metiglinida (GLUFAST) y nateglinida, y similares; (6) inhibidores de alfa glucósido hidrolasa tales como acarbosa; adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25.637; MDL-73.945; y MOR 14, y similares; (7) inhibidores de alfa-amilasa tales como tendamistat, trestatina y AI-3688, y
 20 similares; (8) secretagogos de insulina tales como linoglitazina, mitiglinida (GLUFAST), ID1101 A-4166 y similares; (9) inhibidores de la oxidación de 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 cinc (lenta y ultralenta); insulina Lys-Pro, GLP-1 (17-36), GLP-1 (73-7)
 30 (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 con albúmina), HGX-007 (agonista de Epac), S-23521 y compuestos desvelados en los documentos WO 04/022004, WO 04/37859 y similares; (12) no tiazolidinadionas 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), chigitazar y los desvelados en los documentos WO 99/16758, WO 99/19313, WO 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 desvelados 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 desvelados en el documento WO 03/000249; (18)
 45 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 desvelados en los documentos WO 03/037869, 03/03877, 03/037891, 03/024447, 05/000192, 05/019218 y similares; (19) inhibidores de glucógeno fosforilasa (HGLPa), tales como AVE 5688, PSN 357, GPI-879, los desvelados 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 desvelados en el documento WO 03/007990; (21) combinaciones fijas de agonistas de PPAR γ y metformina, tales como AVANDAMET; (22) panagonistas de PPAR tales como GSK 677954; (23) GPR40 (receptor 40 acoplado a proteína G) también denominado SNORF 55 tal como BG 700 y los desvelados en los documentos WO 04/041266, 04/022551, 03/099793; (24) GPR119 (receptor 119 acoplado a proteína G, también denominado 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 carnitina palmitoil transferasa tales como ST 1327 y ST 1326, y similares; (27) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa tales como CS-917, MB7803 y similares; (28) antagonistas de glucagón tales como AT77077, BAY 694326, GW 4123X, NN2501 y los desvelados en los documentos WO 03/064404, WO 05/00781, US 2004/0209928, US 2004/029943 y similares; (30) inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; (31) inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK); (32) inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK); (33) agonistas de RXR tales como MC1036, CS00018, JNJ 10166806 y los desvelados 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 alfa glucosidasas; (37) agonistas del receptor de glucagón; (38) activadores de glucocinasas; (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-
 65 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-hidroxi)propoxi)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 desvelados en el documento WO 11/078371.

(b) agentes antidislipídicos tales como (1) secuestrantes de ácido biliar tales como, colestiramina, colesevelem, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®; y Questran®, y similares; (2) inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, rosuvastatina (ZD-4522) y otras estatinas, en particular simvastatina; (3) inhibidores de 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 esteroles tales como tiquesida; y azetidionas tales como ezetimibe, y los desvelados en el documento WO 04/005247 y similares; (5) inhibidores de acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimibe, eflucimibe, pactimibe (KY505), SMP 797 (Sumitomo), SM32504 (Sumitomo) y los desvelados 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 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 de calcio, otros derivados de ácido fibrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y los desvelados 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 desvelados en los documentos WO 02/064125, WO 04/045511 y similares; (11) moduladores del receptor LXR tales como GW 3965 (GlaxoSmithkline), T9013137 y XTCO179628 (X-Cepter Therapeutics/Sanyo), y los desvelados en los documentos WO 03/031408, WO 03/063796, WO 04/072041 y similares; (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas tales como niacina; (13) inhibidores del sistema de renina angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR δ , tales como los desvelados en el documento WO 03/024395; (15) inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, tales como BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706 y similares; y secuestrantes de ácido biliar tales como colesevelam (WELCHOL/CHOLESTAGEL), colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado, (16) agonistas de PP-AR δ tales como GW 501516 (Ligand, GSK), GW 590735, GW-0742 (GlaxoSmithkline), T659 (Amgen/Tularik), LY934 (Lilly), NNC610050 (Novo Nordisk) y los desvelados 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 desvelados en el documento WO 03/072532, y similares; (19) moduladores de la transcripción; (20) inhibidores de escualeno epoxidasa; (21) inductores del receptor de 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 desvelados 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 desvela en el documento WO 03/039535; (27) derivados de ácido sustituidos desvelados 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, Apo A1 Bioral dirigida 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), AGI1067 (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 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, bamidipina, benidipina, bepridilo, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamilo, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nercardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina y verapamilo, y similares; (4) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) tales como benazeprilo; captoprilo; cilazaprilo; delaprilo; enalaprilo; fosinopril; imidaprilo; losinopril; moexiprilo; quinaprilo; quinaprilat; ramiprilo; perindopril; perindopril; quaniprilo; espiraprilo; tenocaprilo; trandolaprilo y zofenopril, y similares; (5) inhibidores de 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, arotinolol 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 angiopoyetina-2 tales como los desvelados en el documento WO 03/030833; y

5 (d) agentes antiobesidad, tales como (1) inhibidores del transportador 5HT (serotonina), tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina e imipramina, y los desvelados en el documento WO 03/00663, así como inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina tales como sibutramina (MERIDIA/REDUCTIL) e inhibidor 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 cannabinoide-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 desvelados en las patentes de los 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 los documentos 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 desvelados 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 desvelados 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 contiene 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 desvelados en los documentos WO 03/024928 y WO 03/024929; (6) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 1 (MCH1R), 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 (Escuela médica de Saitama/Universidad de California Irvine) y los desvelados 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 concentradora de melanina 2R); (8) antagonistas de NPY1 (neuropéptido Y Y1), tales como BMS205749, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906 y GI-264879A; y los desvelados en la patente de los 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 152.804, S2367 (Shionogi), E-6999 (Esteve), GW-569180A, GW-594884A (GlaxoSmithkline), GW-587081X, GW-548118X; FR 235.208; FR226928, FR 240662, 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 desvelados en las patentes de los 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 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 desvelados en las patentes n.º 5.552.524; 5.552.523; 5.552.522; 5.521.283; y 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 nalmeveno (Revex®), 3-metoxinaltrexona, naloxona y naltrexona; y los desvelados en el documento WO 00/21509; (13) antagonistas de orexina, tales como SB-334867-A (GlaxoSmithkline); y los desvelados 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 desvelados 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 desvelados 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-424.391, L-692.429 y L-163.255, y los desvelados en la patente de los Estados Unidos n.º 6358951, las solicitudes de patente de los 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 desvelados en la patente de los 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 desvelados 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 desvelados en las patentes de los Estados Unidos n.º 4.746.680, 4.806.570 y 5.436.272, y la publicación de patente de los 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 los 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 57 de Phytopharm (CP 644.673); (27) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (28) agonistas de β_3 (receptor 3 beta adrenérgico), tales como rafebergron/AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316.243, 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 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly), KT07924 (Kissei), SR 59119A y los desvelados en las patentes de los 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, sildenafilo, 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 desvelados en el documento WO 02/15845; y la solicitud de patente japonesa n.º JP 2000256190; (34) activadores de UCP-1, 2 o 3 (proteína 1 sin acoplamiento), 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 desvelados en el documento WO 99/00123; (35) acil-estrógenos, tales como oleoil-estrona, desvelados 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 desvelados en los documentos WO 04/000869, WO 04/075864 y similares; (37) inhibidores de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxido esteroide deshidrogenasa de tipo 1), tales como BVT 3498 (AMG 331), BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etilto)-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 desvelados 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 tiazolidida de isoleucina, pirrolidida de valina, 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 desvelados 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 03/002553, 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 desvelados en los documentos WO 01/77094, WO 04/111004 y las patentes de los 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 desvelados en los documentos WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747 y WO 03/015769; (46) agonistas de 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 desvelados 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 desvelados en el documento WO 03/011267; (48) moduladores de factores de transcripción tales como los desvelados en el documento WO 03/026576; (49) moduladores de Mc5r (receptor de melanocortina 5), tales como los desvelados en los documentos WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041 y similares; (50) factor neurotrófico derivado del cerebro (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 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 desvelados en el documento WO 04/083218 y similares; (58) agonistas de amilina tales como simlina/pramintida/AC137 (amilina); (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) los 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-etilfanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilfanfetamina, levfanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfeparamona, metanfetanamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, piclorex 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, piclorex 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 incluyen: 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]azetidín-3-ilideno}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo, 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol. 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((4-clorofenil) {3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil] -2-metilpropil] azetidín-1-il)metil]benzonitrilo y 5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-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]azetidín-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]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-[(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil] azetidín-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]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-[(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil] azetidín-1-il)(4-cianofenil)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]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-[(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil] azetidín-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-cianofenil){3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-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] azetidín-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-

il)metil]benzonitrilo, 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-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) azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil) azetidín-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)-(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)-(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)-(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)-(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-oxoN-(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-oxoN-(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 y ésteres farmacéuticamente aceptables 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 y ésteres farmacéuticamente aceptables 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-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[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)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-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 7-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 5-fluoro-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(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-*tert*-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-*tert*-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-*tert*-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'-[[*tert*-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-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina; 6) 2-[3-cloro-1'-((1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-4-[metil(tetrahydro-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 neuroquinina-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 neuroquinina-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: (±M2R3R,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 facultativo, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno que se está tratando. Los usos médicos 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 de ellos. 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, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

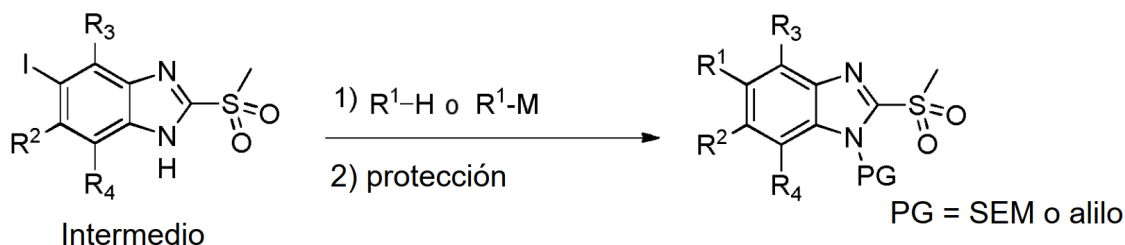
Los compuestos de fórmula estructural I de la presente invención puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas, Intermedios y Ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Además, usando los procedimientos 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. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben, sin embargo, 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 retirada 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 espectroscopia de masas de iones de pulverización de electrones.

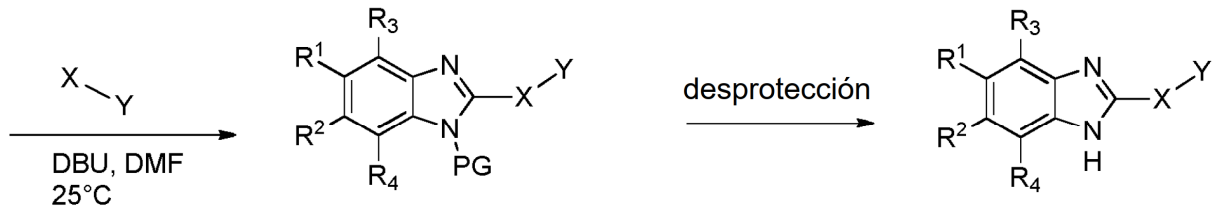
Las abreviaturas usadas en la descripción de la preparación de los compuestos de la presente invención: ACN es acetronitrilo; AcOH es ácido acético; aq o ac. es acuoso; Boc₂O es t-butoxicarbonilo anhídrido; n-BuLi es n-butillitio; C es carbono; CPME es ciclopentil metil éter; CV es volumen de columna; DAST es trifluoruro de (dietilamino)azufre; DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno; DIBAL-H es hidruro de di-isobutil aluminio; DCE es dicloroetano; DCM es diclorometano; DEAD es azodicarboxilato de dietilo; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DIEA y DIPEA es diisopropil etil amina; DMA es dimetil acetal; DMAP es 4-(Dimetilamino)piridina; DME es 1,2-dimetoxietano; DMF es dimetil formamida; DMSO es dimetilsulfóxido; complejo dppf DCM es complejo 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno diclorometano; DPPP es difenilfosfinopropano; EDC es *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida; 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); HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; Hex o hex es hexanos; HOBT es 1-Hidroxibenzotriazol; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; ISCO R_f es el F_r determinado mediante cromatografía líquida a media presión usando una columna Teledyne ISCO RediSep®; isomannida es 1,4:3,6-Di-anhidromanitol; 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 acetronitrilo; 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(es); m-CPBA es ácido meta cloro per benzoico; MPLC es cromatografía líquida de media presión; MS es tamices moleculares; MTBE es *tert*-butil metil éter; N es normal; NaOAc es acetato sódico; NBS es N-bromo succinamida; NIS es N-yodo succinamida; Pd₂(dba)₃ es tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0); [PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂ o PdCl₂(dppf)-DCM es complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) diclorometano; PPh₃ es trifenilfosfina; PhSiH es fenilo 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 Rochelles es tartrato de potasio y sodio; RuPhos es 2-Diciclohexil-fosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; sat o sat. es saturado; SEM es 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM-Cl y SEMCl es cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo; TBAF es fluoruro de tetrabutil amonio; TBSCl y TB-DMSCl es cloruro de *tert*-butildimetilsililo; TEA es trietilamina; TESCl es clorotrietilsilano; TFA es trifluoro ácido acético; THF es tetrahidrofurano; TMS es trimetilsililo; Tosil-Cl es cloruro de *p*-tolueno-sulfonilo; y XPhos es 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo.

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 0,05 % en acetronitrilo; disolvente B = TFA al 0,05 % en agua; caudal = 10 ml/min; columna: Chromolith Performance RP-18e, 100x4,6 mm. A menos que se especifique otra cosa, las RMN ¹H se obtuvieron en CD₃OD a 500 MHz y los espectros se registraron en unidades δ. Se realizaron microanálisis de C, H, N por Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, NJ.

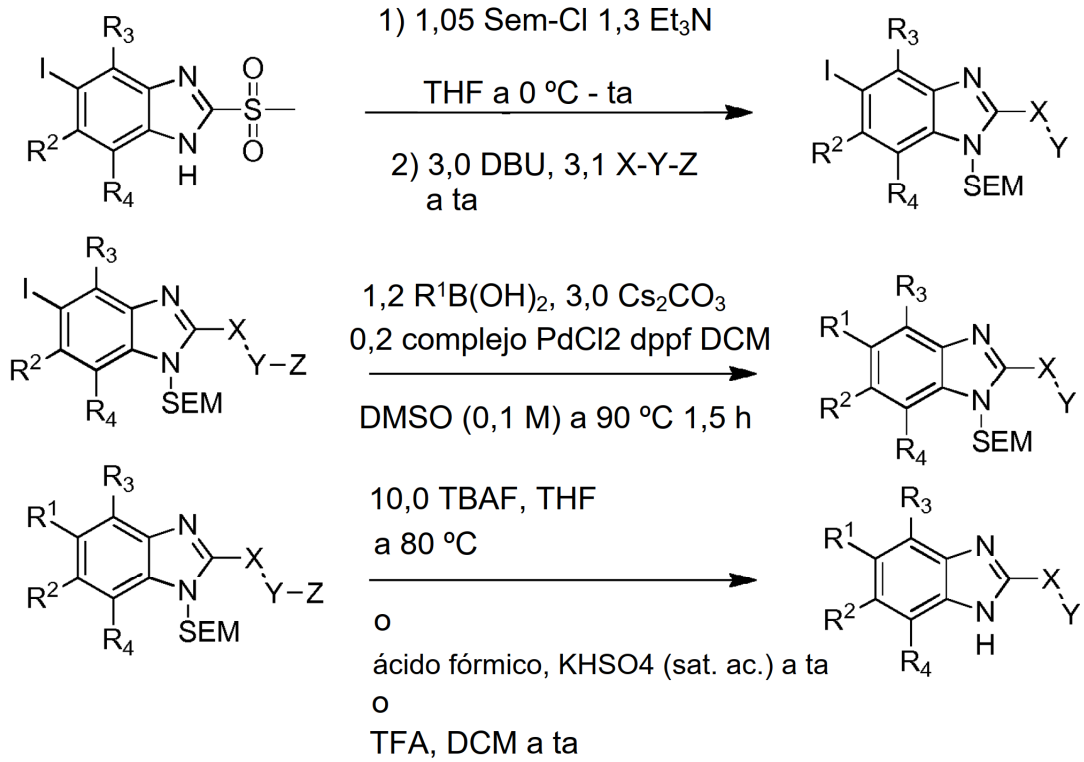
Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos que pueden emplearse para la síntesis de los compuestos de fórmula estructural I descritos en esta invención. Todos los sustituyentes son como se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario. Pueden emplearse varias estrategias basadas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

ESQUEMA GENERAL

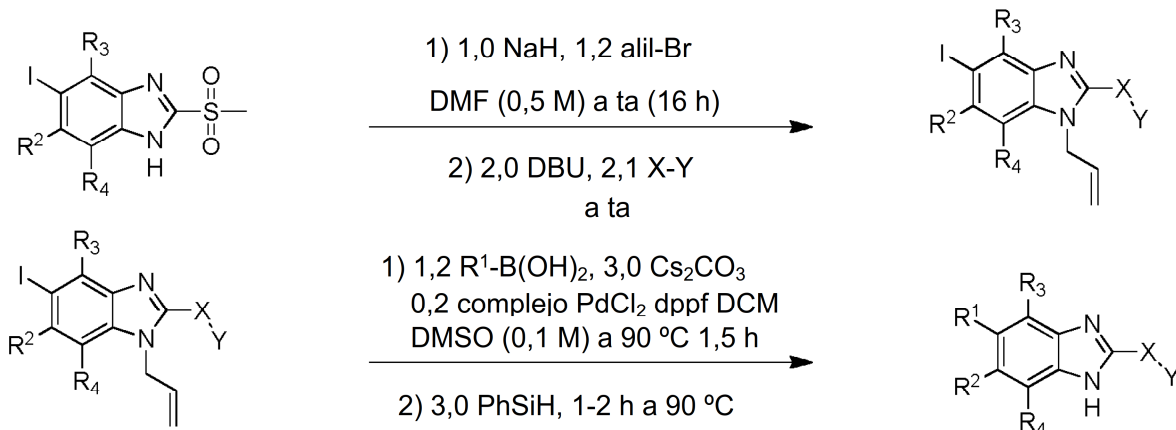




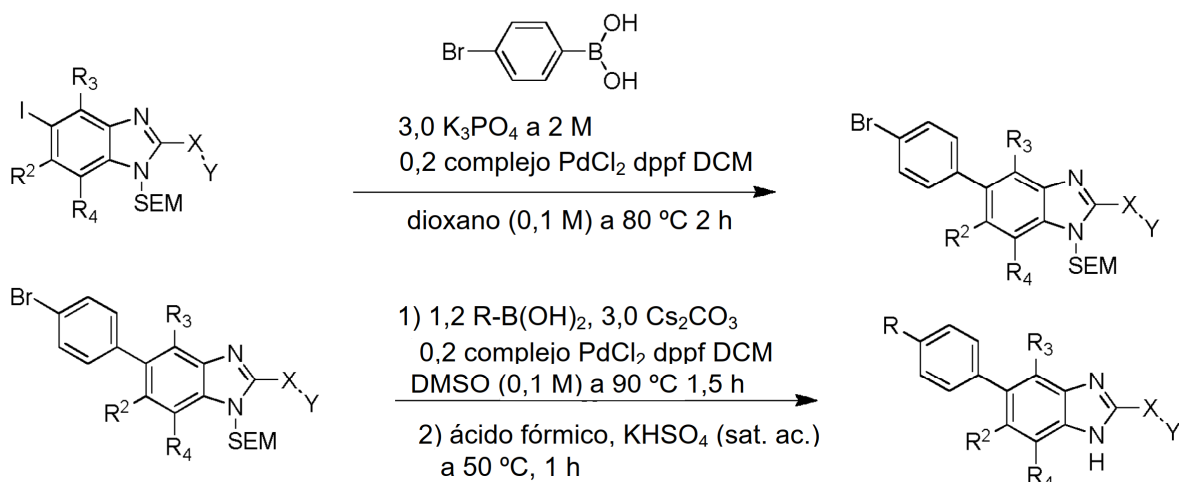
ESQUEMA 1



ESQUEMA 2

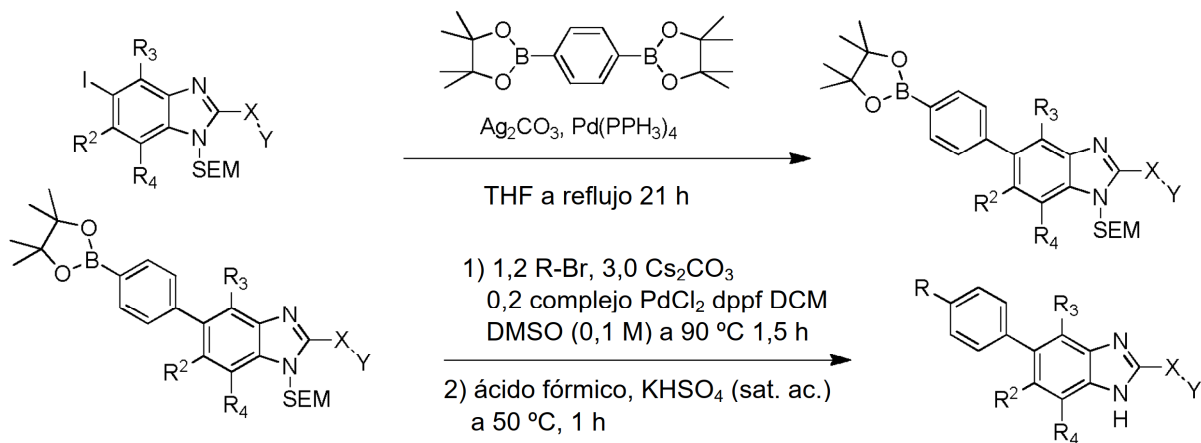


ESQUEMA 3



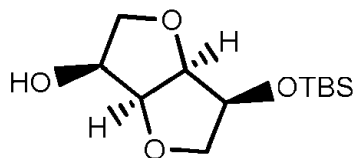
5

ESQUEMA 4



10

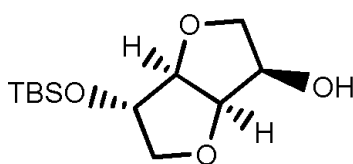
INTERMEDIO 1



(3S,3aS,6S,6aR)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

5 El intermedio 1 pueden adquirirse de Pharmatech.

INTERMEDIO 2



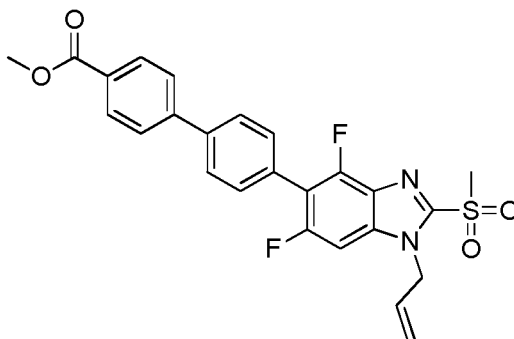
10

(3R,3aR,6S,6aS)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

El intermedio 2 puede prepararse de acuerdo a procedimientos desvelados en Ciaran, G. et. al., J. Med. Chem. 2008, 51, 6400-6409.

15

INTERMEDIO 3



20 4'-(1-aliil-4,6-difluoro-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

Etapa A: 4'-(4,6-difluoro-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo Se añadieron juntos 4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (1,143 g, 3,38 mmol), 4,6-difluoro-5-yodo-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol (1,1 g, 3,07 mmol), fosfato potásico tribásico (1,956 g, 9,22 mmol) tetraquispaladio (177 mg, 0,154 mmol) y 2-metil-THF (6 ml) en un vial de microondas y se calentaron a 150 °C en el microondas durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre 2-MeTHF y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metil-THF. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado.

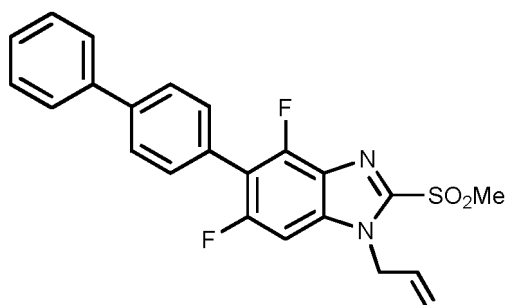
30

Etapa B: 4'-(1-aliil-4,6-difluoro-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo A una solución de 4'-(4,6-difluoro-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (1 g, 2,60 mmol) en THF, se le añadió carbonato potásico (1,079 g, 7,80 mmol), seguido de bromuro de alilo (0,338 ml, 3,90 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se filtró. La capa orgánica se lavó con salmuera (x3) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. CL-EM: calculado para C₂₅H₂₀F₂N₂O₄S 482,11 observado m/e: 482,94 (M+H)⁺ (Tr: 2,33/4 min).

35

INTERMEDIO 4

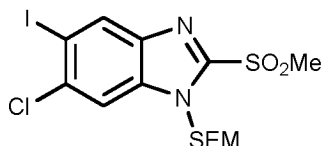
40



5-([1,1'-bifenil]-4-il)-alil-4,6-difluoro-2-(metilsulfonil)-1H-benzod[imidazol]

5 El intermedio 4 se sintetizó usando el mismo procedimiento que en el intermedio 3 partiendo de los materiales de partida apropiados. CL-EM: calculado para C₂₃H₁₈F₂N₂O₂S, 424,463, observado m/e: 424,93 (M+H)⁺

INTERMEDIO 5



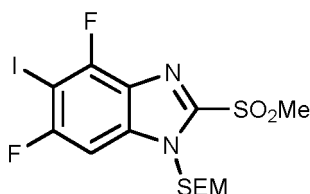
10

6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzod[imidazol]

15 El intermedio 5 se sintetizó de acuerdo con los procedimientos desvelados en el documento WO2011/106273.

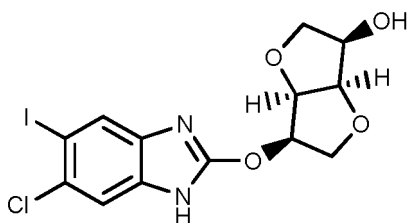
15

INTERMEDIO 6



20 4,6-difluoro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzod[imidazol] El intermedio 6 se sintetizó de acuerdo con los procedimientos desvelados en el documento WO2011/106273.

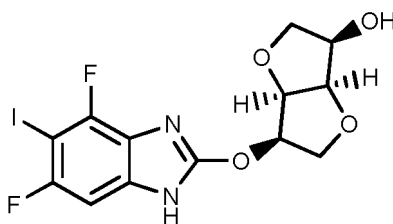
INTERMEDIO 7



25

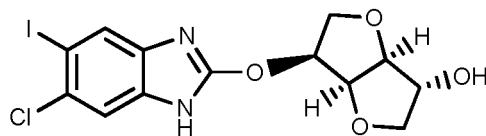
30 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-yodo-1H-benzod[imidazol]-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol A una solución de isomannida disponible comercialmente (1802 mg, 12,33 mmol) y Cs₂CO₃ (2678 mg, 8,22 mmol) en DMF anhidra (26 ml) se le añadió gota a gota 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzod[imidazol] (2001 mg, 4,11 mmol) en DMF anhidra (26 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage™ 25S, que eluyó con EtOAc/isohehexano (gradiente del 50 % al 80 % en 15 V) para dar un líquido de color amarillo. El líquido de color amarillo se trató con ácido fórmico (20 ml, 521 mmol) e hidrogenosulfato potásico saturado (2,22 ml, 4,11 mmol) y se calentó a 60 °C durante una noche. A 0 °C, la mezcla de reacción se basificó a pH 11 con NaOH (50/50 % en peso). Después, la mezcla se diluyó con THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después, la mezcla se acidificó a pH 7 con HCl 2 N (ac.) y se extrajo mediante EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₁₃H₁₂ClIN₂O₄, 422,603, observado m/e: 422,71 (M+H)⁺ (Tr 2,62/5,5 min).

35

INTERMEDIO 8

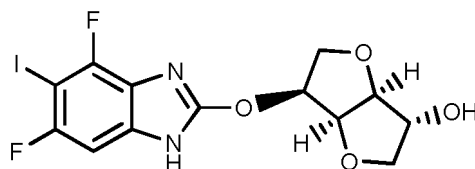
5

(3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-yodo-1H-benzod[imidazol-2-il]oxi)hexahidro furo[3,2-b]furan-3-ol A una solución de isomannida (682 mg, 4,67 mmol) y Cs_2CO_3 (507 mg, 1,556 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió gota a gota 4,6-difluoro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzod[imidazol (380 mg, 0,778 mmol) en DMF anhidra (5 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Después de la concentración a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage™ 25S, mediante la elución con EtOAc/isohehexano (gradiente del 50 % al 80 % en 15 V) para dar el producto. El producto deseado se disolvió en ácido fórmico (4,5 ml, 117 mmol) e hidrogenosulfato potásico saturado (0,5 ml, 0,628 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se basificó a pH 11 con NaOH (50/50 % en peso). Después, la mezcla se diluyó con THF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después, la mezcla se acidificó a pH 7 con HCl acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título. CL-EM: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_4$, 424,139, observado m/e: 424,76 (M+H)⁺ (Tr 2,55/5,5 min).

20 INTERMEDIO 9

(3R,3aS,6S,6aS)-6-((6-cloro-5-yodo-1H-benzod[imidazol-2-il]oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol A una solución de 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzod[imidazol (500 mg, 1,027 mmol) y el intermedio 2 (535 mg, 2,054 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (502 mg, 1,541 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo un sólido. El sólido se trató con ácido fórmico (9 ml, 235 mmol) e hidrogenosulfato potásico acuoso saturado (1 ml, 1,027 mmol) durante una noche a 60 °C. La reacción se enfrió a 0 °C, y se basificó a pH 11 con NaOH (50/50 % en peso). La mezcla se diluyó con THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A 0 °C, la mezcla se acidificó a pH 7 con HCl acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título. CL-EM: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClI}_2\text{N}_2\text{O}_4$, 422,603, observado m/e: 422,71 (M+H)⁺ (Tr 2,63/5,5 min).

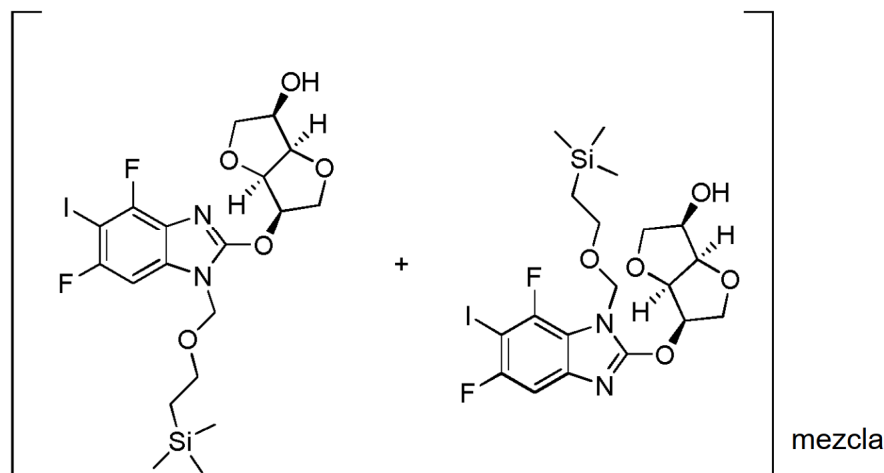
35

INTERMEDIO 10

(3R,3aS,6S,6aS)-6-((4,6-difluoro-5-yodo-1H-benzod[imidazol-2-il]oxi)hexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-ol A una solución de 4,6-difluoro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)-1H-benzod[imidazol (400 mg, 0,819 mmol) y el intermedio 2 (427 mg, 1,638 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (534 mg, 1,638 mmol) en DMF anhidra (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo un sólido. El producto sólido se trató con ácido fórmico (9 ml, 235 mmol) e hidrogenosulfato potásico acuoso saturado (1 ml, 0,819 mmol) durante una noche a 60 °C. Después, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se basificó a pH 11 con NaOH (50/50 % en peso). La mezcla se diluyó con THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A 0 °C, la mezcla se acidificó a pH 7 con HCl acuoso concentrado HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo el compuesto del título. CL-EM: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_4$, 424,139, observado m/e: 424,75 (M+H)⁺ (Tr 2,57 /5,5 min).

50

INTERMEDIO 11



5

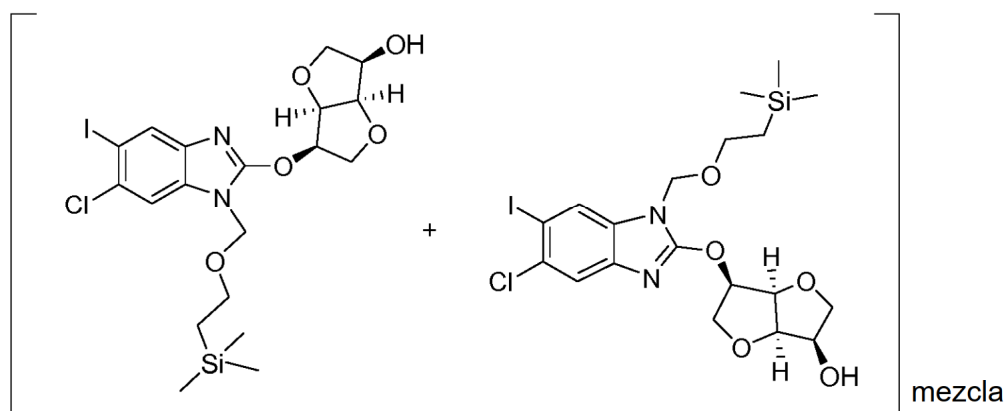
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol A una mezcla de Cs_2CO_3 (97 g, 296,79 mmol, 2,00 equiv.), (3R,3aR,6R,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol (131 g, 896,39 mmol, 6,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (730 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4,6-difluoro-5-yodo-2-metanosulfonil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol y 5,7-difluoro-6-yodo-2-metanosulfonil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol (73 g de mezcla, 149,48 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (365 ml) con agitación a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de 300 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 3x500 ml de agua y 1x300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1-2:1) para dar una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[(4,6-difluoro-5-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)oxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[(5,7-difluoro-6-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)oxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM -(ES, *m/z*): 395 [M+H]⁺. RMN H (400 MHz, CDCl_3 ppm): δ 7,15-7,13 (0,5H, d), 6,99-6,98 (0,5H, d), 5,69-5,62 (1H, m), 5,53-5,49 (1H, m), 5,46-5,34 (1H, m), 4,98-4,96 (1H, t), 4,62-4,60 (1H, t), 4,36-4,29 (2H, m), 4,17-4,09 (1H, m), 4,01-3,96 (1H, m), 3,68-3,55 (3H, m), 2,50 (1H, s), 0,94-0,90 (2H, m), 0,02-0,049 (9H, d).

10

15

20

INTERMEDIO 12



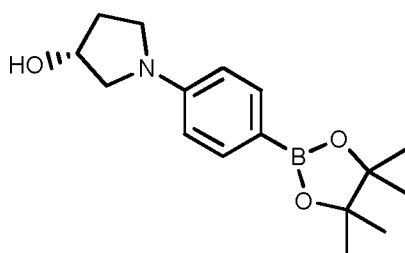
25

(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro [3,2-b]furan-3-ol A una solución de (3R,3aR,6R,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol (148 g, 1,01 mol, 12,02 equiv.) en N,N-dimetilformamida (900 ml) y DBU (77 g, 505,78 mmol, 6,01 equiv.) se le añadió gota a gota una mezcla de 6-cloro-5-yodo-2-metanosulfonil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol y 5-cloro-6-yodo-2-metanosulfonil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol (82 g de mezcla, en bruto, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (400 ml) con agitación a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después

30

se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de 500 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x1000 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x500 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8-2:1) para dar una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo [d]imidazol-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[(5-cloro-6-yodo-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)oxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (ES, m/z): 553 [M+H]⁺. RMN H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,65-5,61 (dd, 2H), 5,41-5,36 (m, 4H), 4,97-4,95 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 4H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,68-3,64 (dd, 2H), 3,59-3,55 (m, 4H), 2,63 (a, 2H), 0,95-0,91 (m, 4H), 0,02-0,01 (m, 18H).

INTERMEDIO 13



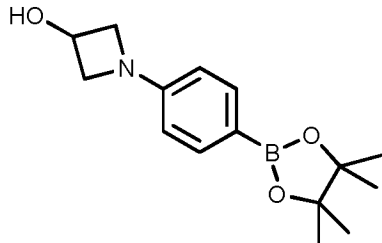
15
 (3R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-ol

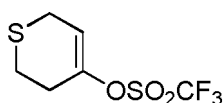
Se añadió acetato de paladio (II) (31,1 mg, 0,139 mmol) a una suspensión en agitación de (3R)-1-(4-bromofenil)pirrolidin-3-ol (211,5 mg, 1,070 mmol), bis(pinacolato)diboro (438,1 mg, 1,725 mmol), acetato potásico (326,8 mg, 3,33 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (113,1 mg, 0,237 mmol) en dioxano (10,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3x) y se colocó en nitrógeno antes de calentarse a 100 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (75 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo oscuro. El residuo se purificó usando un ISCO R_f y una columna gold de sílice de 24 g (CV = 35,9 ml) y eluyó como sigue a continuación: Hexano al 100 % (1 CV), EtOAc al 0-40 % / gradiente de Hexano (20 CV), EtOAc al 40 % / Hexano (5 CV) a 35 ml/min. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color blanco. CL-EM: calculado para C₁₆H₂₄BNO₃ 289,18 observado m/e: 290,22 (M+H)⁺ (Tr 1,15/2 min).

Tabla 5. Los intermedios se prepararon de acuerdo con los métodos del intermedio 13. Se observan variaciones menores en las condiciones.

Número intermedio	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e	Condiciones
14		289,94	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
15		260,35	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)

(continuación)

Número intermedio	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e	Condiciones
16		276,24	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)

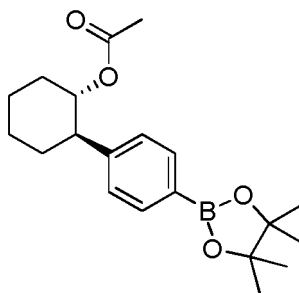
INTERMEDIO 17

5

3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il trifluorometanosulfonato A una solución en agitación de diisopropilamina (4,86 ml, 3,45 g, 34,1 mmol) en THF anhidro (48,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de n-butillitio 2,5 M en hexanos (13,63 ml, 34,1 mmol), durante 5 minutos. La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una solución de dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (3,77 g, 32,4 mmol) en THF anhidro (36,0 ml) durante 10 minutos. Después de agitar a -78 °C durante 15 minutos, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (12,75 g, 35,7 mmol) en forma de un sólido en 5 porciones durante 10 minutos. El baño de hielo en seco se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla se diluyó con éter dietílico (200 ml), se lavó con NaOH 1 N acuoso (150 ml), se lavó con salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,95 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,26 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H).

INTERMEDIO 18

20

acetato de trans-racémico-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,32-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexilo

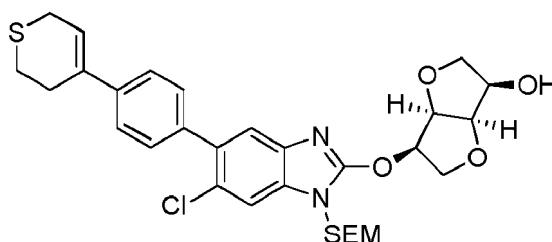
Etapa A: acetato de trans-racémico-2-fenilciclohexilo A una solución en agitación de trans-racémico-2-fenilciclohexanol (4,63 g, 26,3 mmol) y trifluorometanosulfonato de estaño (II) (219 mg, 0,525 mmol) en nitrógeno en DCM anhidro (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió anhídrido acético (3,72 ml, 4,02 g, 39,4 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro. CL-EM: calculado para C₁₄H₁₈O₂ 218,29 observado m/e: 219,33 (M+H)⁺ (Tr 0,93 / 2 min).

Etapa B: acetato de trans-racémico-2-(4-yodofenil)ciclohexilo A una solución en agitación de acetato de trans-racémico-2-fenilciclohexilo (5,60 g, 25,7 mmol) en nitrógeno en TFA (50 ml) a 0 °C se le añadió N-yodosuccinimida (5,77 g, 25,7 mmol) en porciones durante 5 minutos. La mezcla se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El aceite resultante se cromatografió usando un cartucho de gel de sílice de 80 g eluido con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos durante 15 volúmenes de columna. Las fracciones de producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para

proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{14}H_{17}IO_2$ 344,19 observado m/e: 345,33 ($M+H$)⁺ (Tr 2,60 / 4 min).

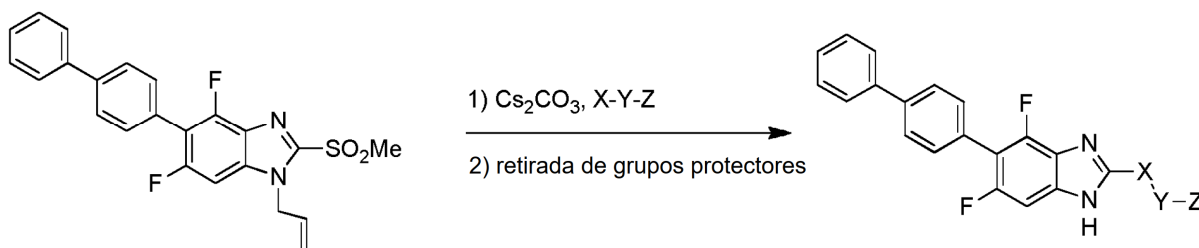
5 Etapa C: acetato de trans-racémico-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohexilo Se colocó acetato de trans-racémico-2-(4-yodofenil)ciclohexilo (8,14 g, 23,65 mmol), acetato potásico (6,96 g, 70,9 mmol) y bis(pinacolato)diboro (6,31 g, 24,83 mmol) en nitrógeno en DMSO anhidro (30,0 ml). Se extrajo a lato vacío, después se introdujo en nitrógeno (3x), después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,865 g, 1,182 mmol). Se extrajo a lato vacío, después se introdujo en nitrógeno (3x). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4,5 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El aceite oscuro resultante se cromatografió usando un cartucho de gel de sílice de 80 g eluido con acetato de etilo al 5-10 % en hexanos durante 15 volúmenes de columna. Las fracciones del producto deseado se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{20}H_{29}BO_4$ 344,25 observado m/e: 344,00 ($M+H$)⁺ (Tr 2,87 / 4 min).

15 INTERMEDIO 19

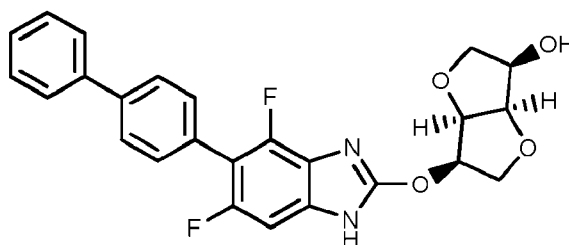


20 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol El Ejemplo 107 se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 49 omitiendo la etapa de desprotección final. HPLC-espectro de masas: 601,62 m/e.

25 ESQUEMA 1



EJEMPLO 1



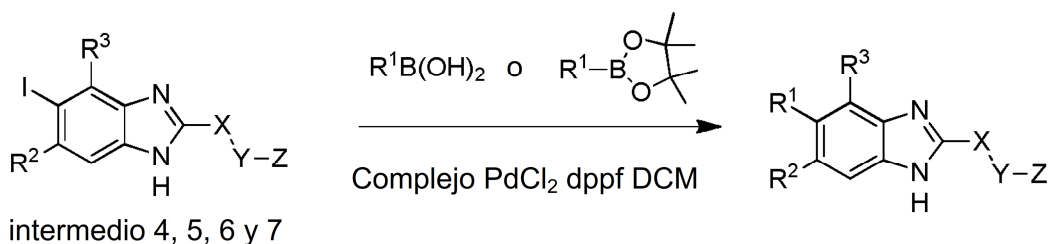
30 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol 5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-alil-4,6-difluoro-2-(metilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol (200,0 mg, 0,471 mmol), el intermedio 1 (245 mg, 0,942 mmol) y Cs_2CO_3 (307 mg, 0,942 mmol) en DMA anhidra (4,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Después, la mezcla en bruto se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage™ 25S, que eluyó con EtOAc/isohehexano (gradiente del 5 % al 25 % en 16 V) para dar un aceite incoloro. Una mezcla del producto oleoso (171 mg) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (88 mg, 0,566 mmol) en DMA anhidra (3 ml) se purgó con N_2 y después se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (98 mg, 0,085 mmol) en atmósfera de flujo de N_2 . La mezcla se calentó a 75 °C durante una noche, y después se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3 veces). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo resultante se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage™ 25S, mediante la elución con EtOAc/isohehexano (gradiente del 20 % al 30 % en 15 V) para dar una espuma de color amarillo. A la espuma de color amarillo (91 mg, 0,161 mmol) se le añadió TBAF en THF (4 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), que eluyó con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % (gradiente del 15 % al 100 %), para dar el producto del título. CL-EM: calculado para C₂₅H₂₀F₂N₂O₄, 450,434, observado m/e: 451,08 (M+H)⁺ (Tr 3,34 /5,5 min). RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,60-7,80 (m, 4H), 7,40-7,60 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,48 (ct, J = 5,5 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,20-4,32 (m, 1H), 4,14 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

10 Tabla 1. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

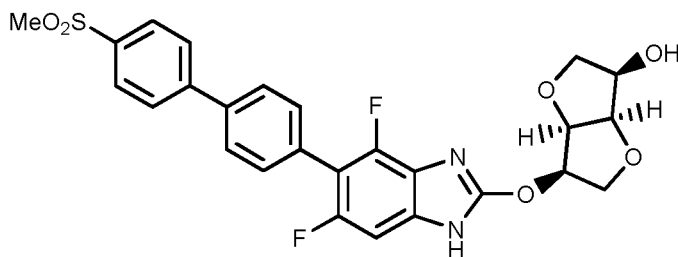
Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
2		451,08
3		451,08
4		451,08

ESQUEMA 2



15

EJEMPLO 5



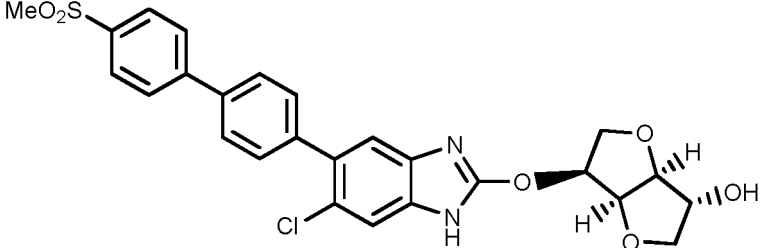
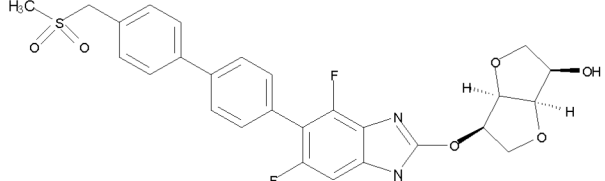
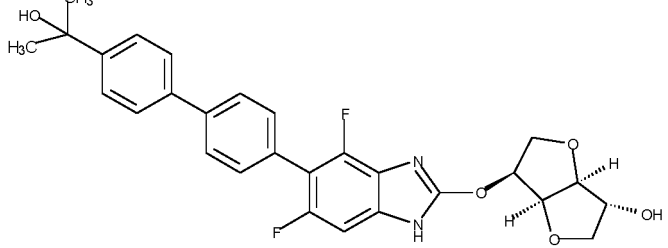
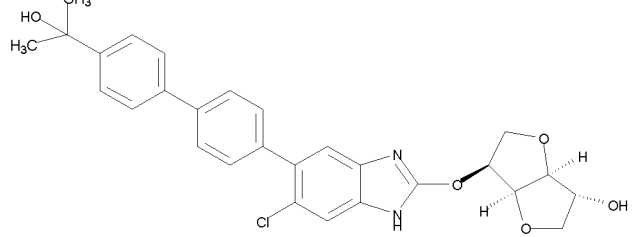
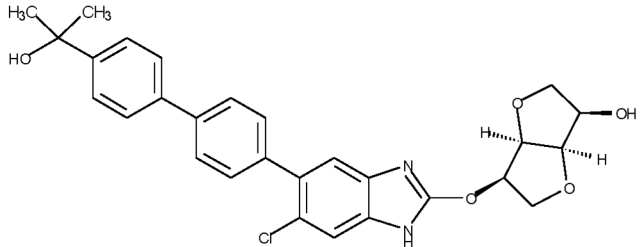
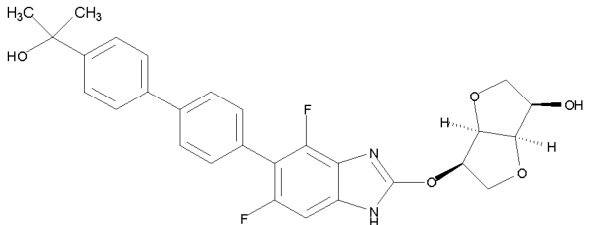
5 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol Se disolvieron ácido (4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)borónico (102 mg, 0,368 mmol) y (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidro furo[3,2-b]furan-3-ol (125 mg, 0,295 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,57 ml, 1,140 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 ml). La mezcla se purgó con N₂ durante 15 min, y después se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (48,1 mg, 0,059 mmol) en atmósfera de flujo de N₂. La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas, después se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3 veces). El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), mediante la elución con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %. Después de la concentración a presión reducida, el compuesto del título se obtuvo

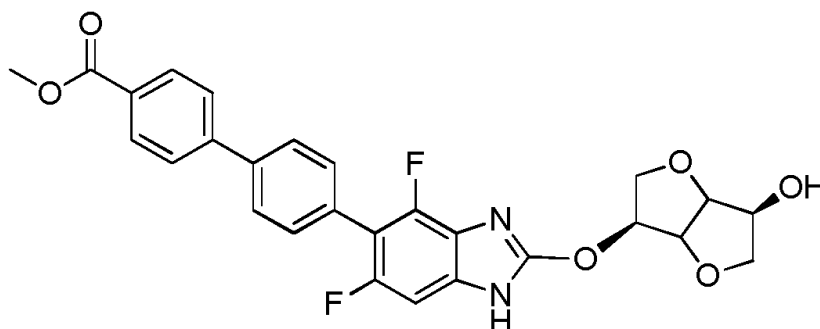
10 en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para C₂₆H₂₂F₂N₂O₆S, 528,524, observado m/e: 528,87 (M+H)⁺ (Tr 2,84/5,5 min). RMN ¹H δ (ppm) (CD₃OD): 7,90-8,08 (m, 4H), 7,55-7,85 (m, 4H), 7,06 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,97(m, 1H), 4,46 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H).

15 Tabla 2. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 5.

Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
6		526,82
7		528,87
8		448,89
9		448,86

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
10		526,83
11	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	542,80
12		509,17
13		507,15
14	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	507,09
15	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	507,89

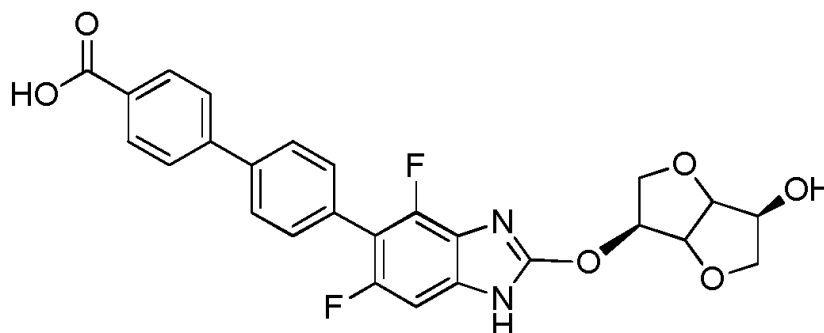
EJEMPLO 16

5 4'-(4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

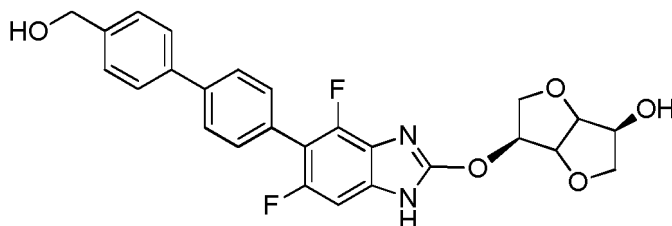
Etapa A: A una solución de (3S,6S)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol (455 mg, 3,11 mmol) y DBU (0,1 ml, 0,663 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió gota a gota una solución de 4'-(1-alil-4,6-difluoro-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (250 mg, 0,518 mmol) en 1,5 ml de DMF durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío, y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía del residuo resultante sobre sílice (TLC preparativa) que eluyó con EtOAc al 100 % proporcionó el compuesto del título (Fr: 0,45-0,55) CL-EM: calculado para C₃₀H₂₆F₂N₂O₆ 548,18, observado m/e: 549,05 (M+H)⁺ (Tr: 2,12/4 min).

Etapa B: Se disolvieron 4'-(1-alil-4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (217 mg, 0,396 mmol), tetraquispaladio (137 mg, 0,119 mmol) y 1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (124 mg, 0,791 mmol) en DMA (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía del residuo resultante sobre sílice (TLC preparativa) que eluyó con metanol al 5 % en DCM proporcionó el compuesto del título (Fr: 0,3) CL-EM: calculado para C₂₇H₂₂F₂N₂O₆ 508,14, observado m/e: 509,1 (M+H)⁺ (Tr: 2,07/4 min). RMN ¹H (500 MHz, C₂D₆OS): δ 8,05 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,15 (a, 1H), 5,45 (c, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (t, 1H), 3,40 (t, 1H).

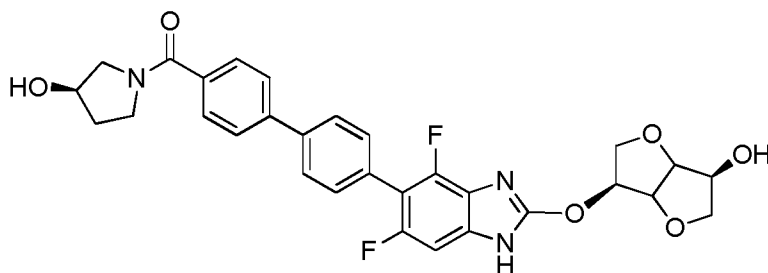
30 **EJEMPLO 17**



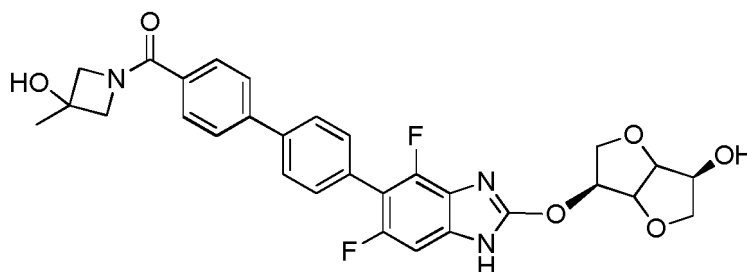
35 ácido 4'-(4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (93 mg, 0,183 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOH 2,5 N (1 ml, 2,500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se disolvió en agua (50 ml), se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₂₆H₂₀F₂N₂O₆ 494,13 observado m/e: 495,10 (M+H)⁺ (Tr: 1,84/4 min). RMN ¹H (500 MHz, C₂D₆OS): δ 8,05 (d, 2H), 7,90 (dd, 4H), 7,55 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,45 (c, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,40 (t, 1H).

EJEMPLO 18

5 (3S,6S)-6-((4,6-difluoro-5-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol A una solución de 4'-(4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (15 mg, 0,030 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió LAH (15 mg, 0,395 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo resultante mediante HPLC dirigida por masa que eluyó con MeCN al 10-100 %:H₂O proporcionó el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₂₆H₂₂F₂N₂O₅ 480,15 observado m/e: 481,10 (M+H)⁺ (Tr: 1,74/4 min). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,65 (dd, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,45 (c, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (t, 1H), 3,60 (t, 1H).

EJEMPLO 19

20 (4'-(4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona Se disolvieron ácido 4'-(4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (34 mg, 0,069 mmol), (R)-pirrolidin-3-ol (12 mg, 0,138 mmol) y HATU (53 mg, 0,139 mmol) en DMF (1 ml). A esta solución se le añadió TEA (0,03 ml, 0,215 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 24 h. Los volátiles se retiraron al vacío y la purificación del residuo resultante mediante HPLC dirigida por masa mediante la elución con MeCN al 10-100 %:H₂O proporcionó el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₃₀H₂₇F₂N₃O₆ 563,19 observado m/e: 564,01 (M+H)⁺ (Tr: 1,64/4 min). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,80 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,45 (c, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,40 (a, 1H) 4,30 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (t, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (d, 1H), 2,00 (m, 2H).

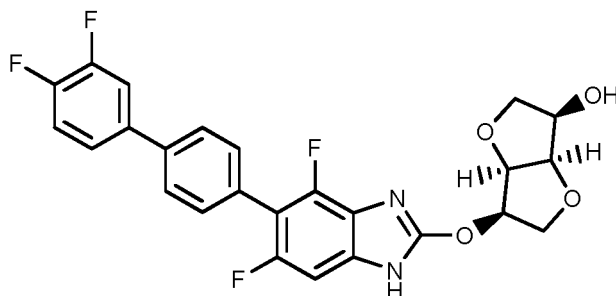
EJEMPLO 20

35 (4'-(4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona Se disolvieron ácido 4'-(4,6-difluoro-2-(((3S,6S)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (34 mg, 0,069 mmol), 3-metilazetidín-3-ol (12 mg, 0,138 mmol) y HATU (53 mg, 0,139 mmol) en DMF (1 ml). A esta solución se le añadió TEA (0,03 ml, 0,215 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 24 h. Los volátiles se retiraron al vacío y la purificación del residuo resultante mediante HPLC dirigida por masa que eluyó con MeCN al 10-100 %:H₂O proporcionó el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₃₀H₂₇F₂N₃O₆ 563,19 observado m/e: 564,00

(M+H)⁺ (Tr: 1,69/4 min). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,80 (m, 6H), 7,60 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,50 (c, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,30 (m, 4H), 4,20 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (t, 1H), 3,55 (t, 1H), 1,50 (s, 3H).

EJEMPLO 21

5

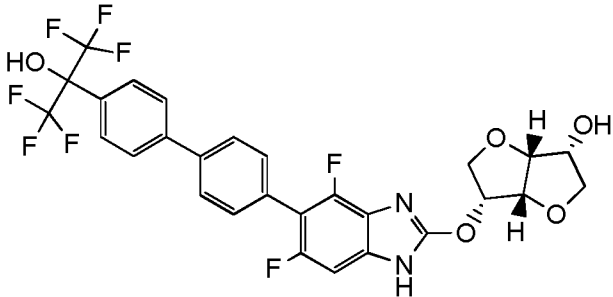
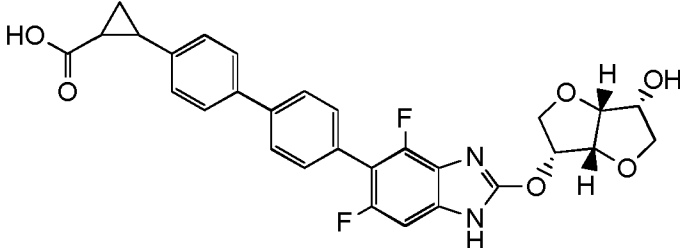
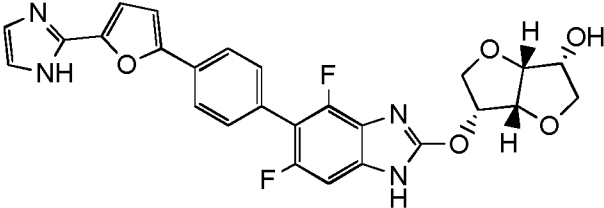
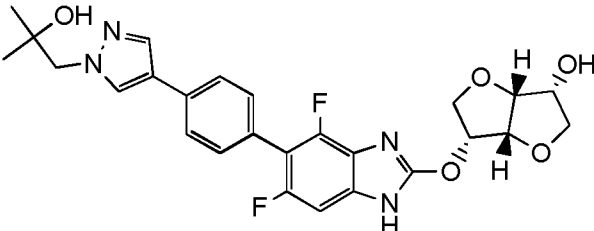
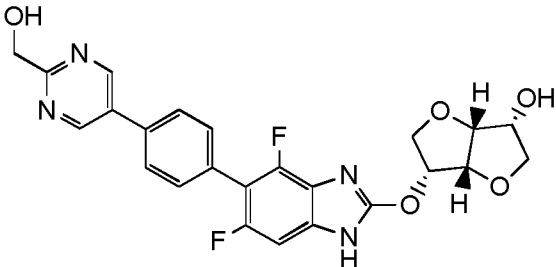
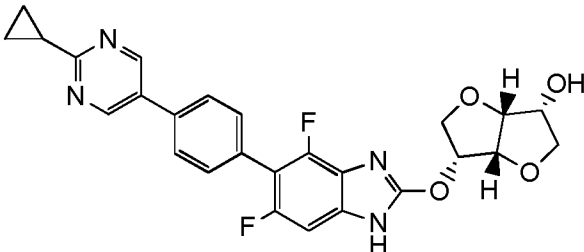


10 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (40,0 mg, 0,063 mmol) y 4-bromo-1,2-difluorobenceno (14,64 mg, 0,076 mmol) en dioxano anhidro (0,4 ml) se purgó con N₂ y después se añadieron cloro[(tri-*tert*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio (II) (6,5 mg, 0,013 mmol) y fosfato tripotásico (0,191 ml, 0,191 mmol) en atmósfera de flujo de N₂. La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, después la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se transfirió a un vial de 2 dracma y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió 1 ml de 1:1 de CH₂Cl₂ y TFA y la mezcla se agitó a 25 °C durante dos horas. El producto deseado se formó mediante UPLC. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color ámbar. El residuo se disolvió con 1,5 ml de DMSO, después se filtró a través de un plato de filtro (0,45 micrómetros) y se sometió al grupo de purificación de alto rendimiento (HTP) para la fase inversa activada por masa que eluyó con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % para dar el producto del título. CL-EM: calculado para C₂₅H₁₈F₄N₂O₄, 486,415, observado m/e: 487,12 (M+H)⁺ (Tr 1,00 /2,00 min).

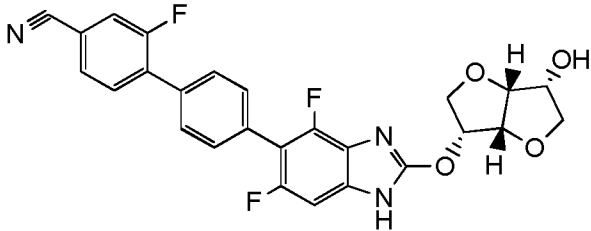
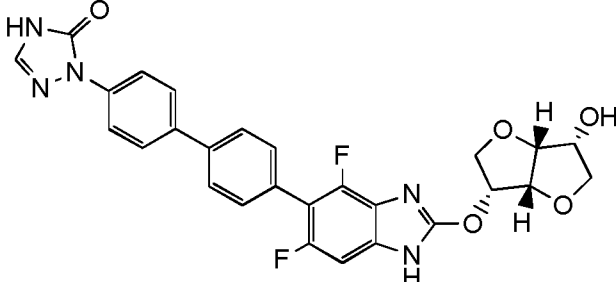
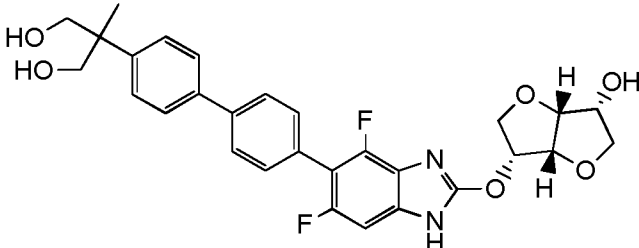
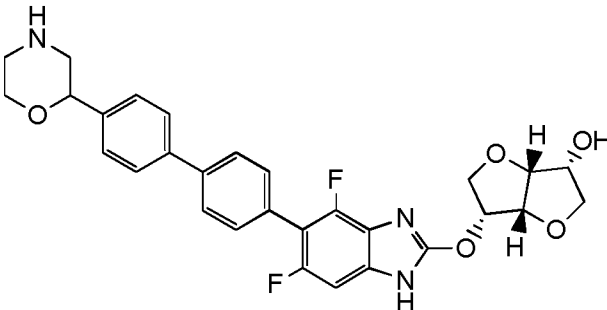
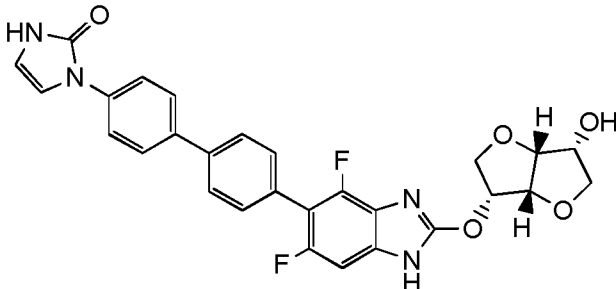
Tabla 3. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 21.

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] ⁺
22		535,16
23		534,21
24		458,09

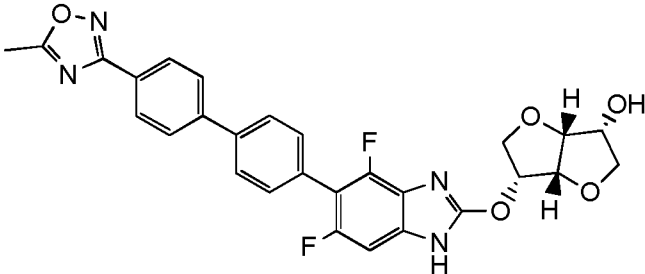
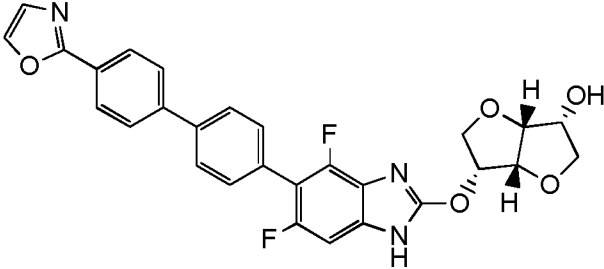
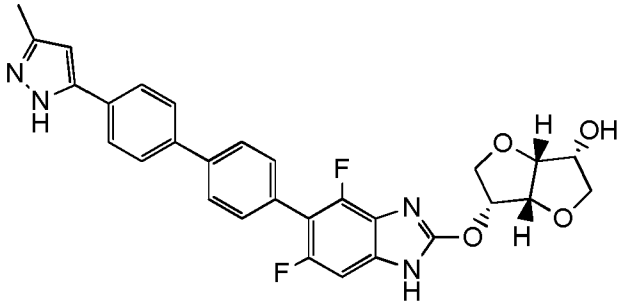
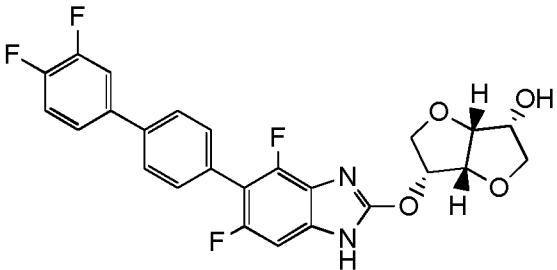
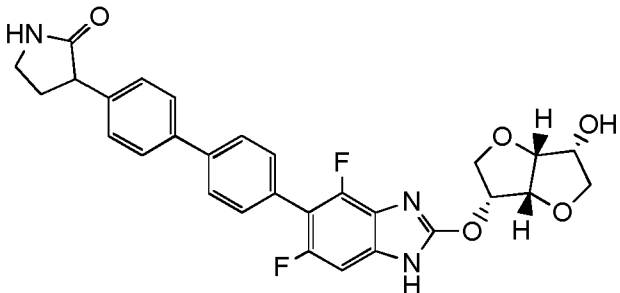
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] ⁺
25		617,12
26		535,16
27		507,14
28		513,19
29		483,14
30		493,16

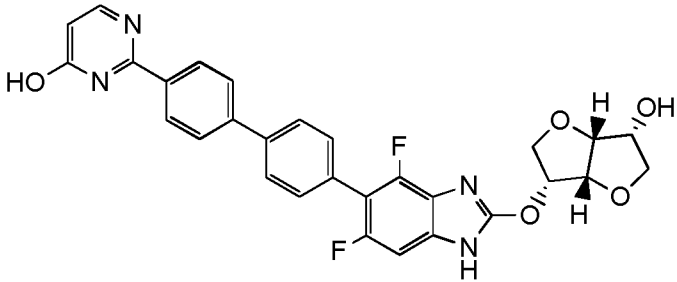
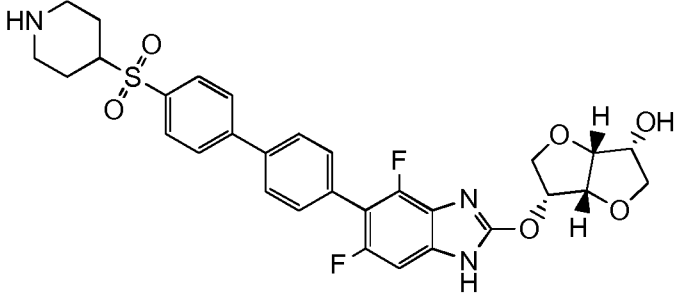
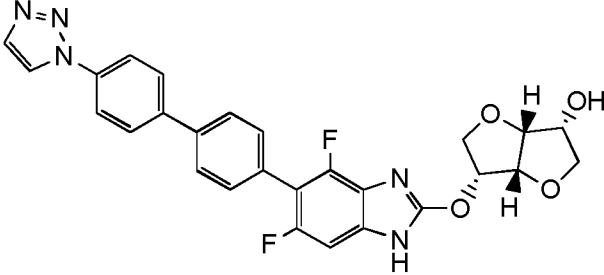
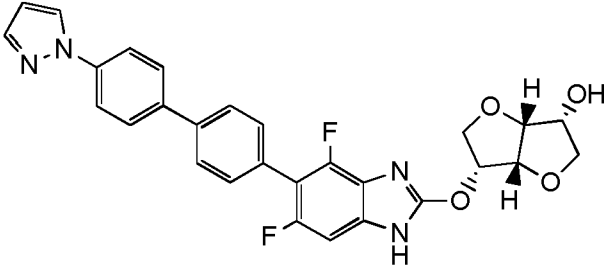
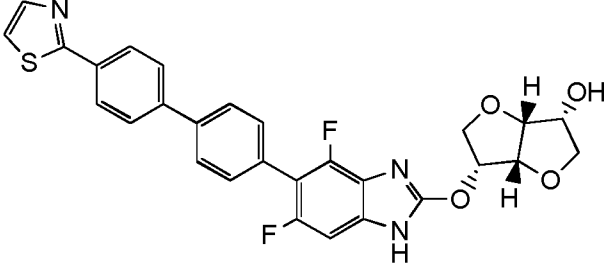
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] ⁺
31		494,13
32		534,15
33		539,19
34		536,19
35		533,16

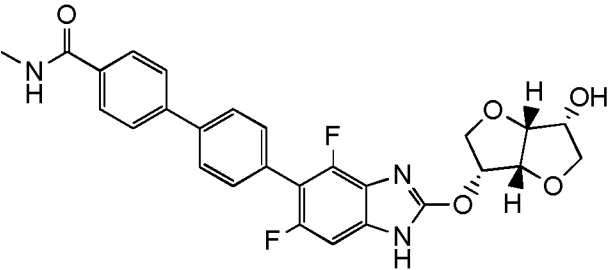
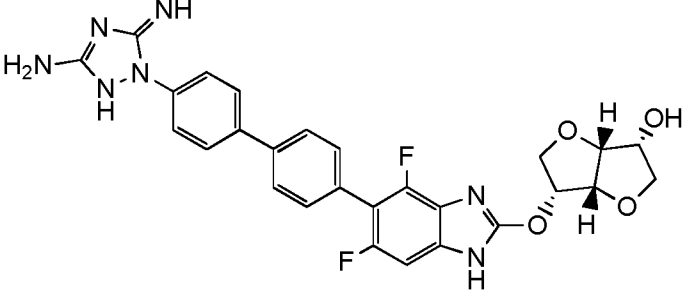
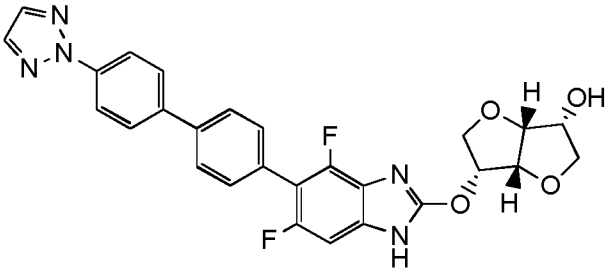
(continuación)

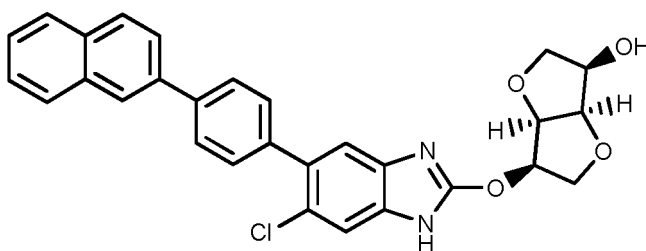
Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] ⁺
36		533,16
37		518,15
38		531,18
39		487,12
40		534,18

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] ⁺
41		545,16
42		598,17
43		518,16
44		517,16
45		534,12

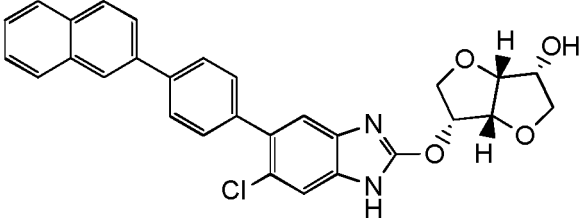
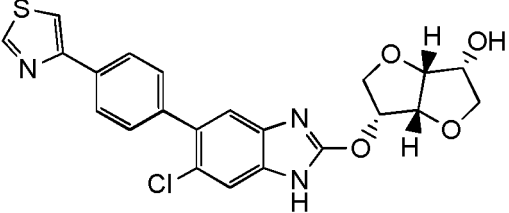
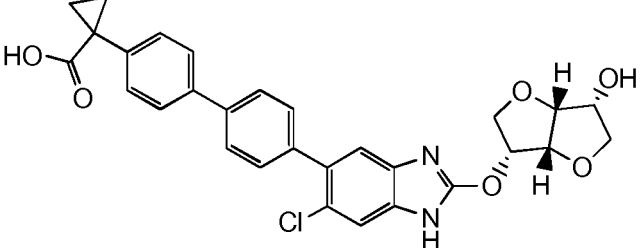
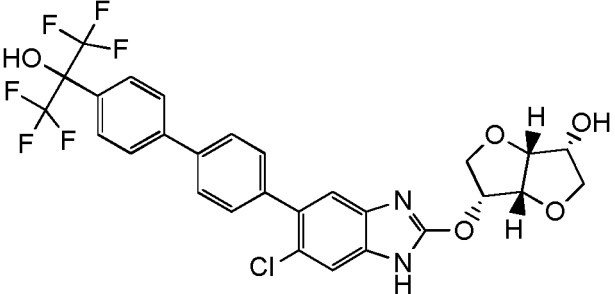
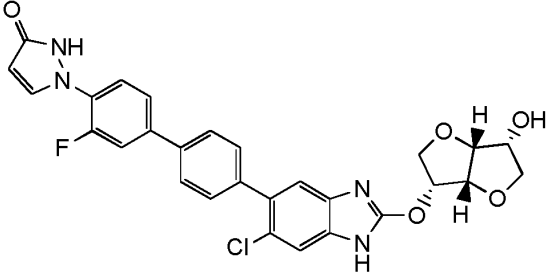
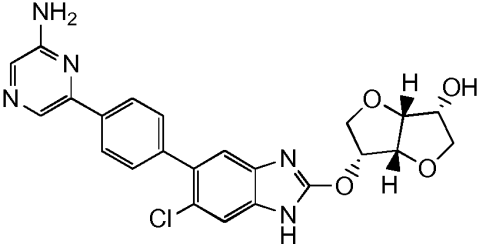
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa [M+H] ⁺
46		508,16
47		548,18
48		518,16

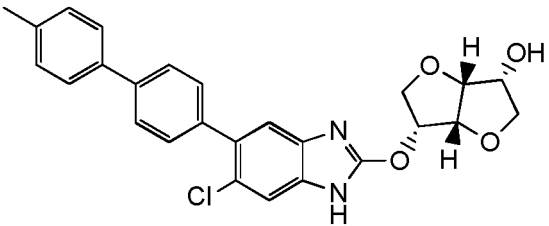
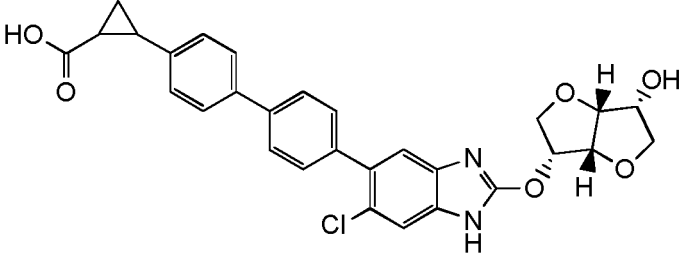
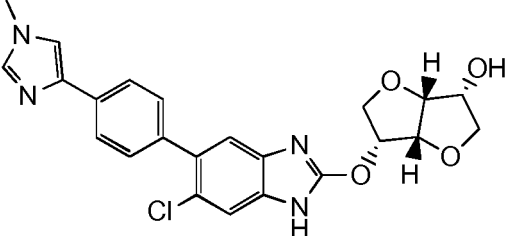
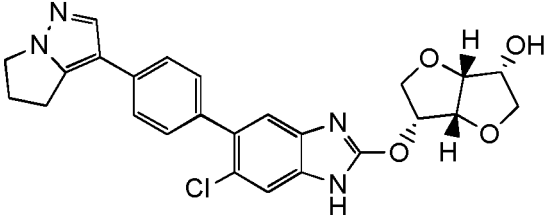
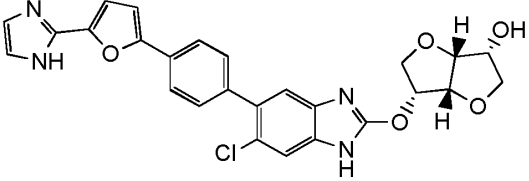
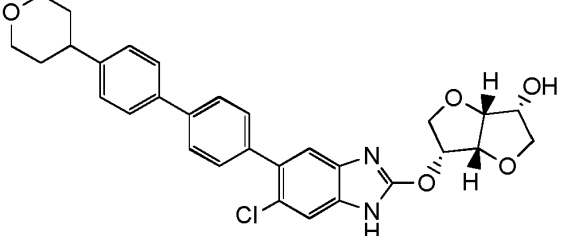
EJEMPLO 49

5
 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(naftalen-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol Una
 mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((2-
 10 (trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (40 mg, 0,064 mmol) y 2-
 bromonaftaleno (15,80 mg, 0,076 mmol) en dioxano anhidro (0,4 ml) se purgó con N₂ y se añadieron cloro[(tri-*terc*-
 15 butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II) (6,5 mg, 0,013 mmol) y fosfato tripotásico (0,191 ml, 0,191 mmol) en
 atmósfera de flujo de N₂. La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, después la mezcla de reacción se extrajo
 con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se transfirió a un vial de 2 dracma y el disolvente se evaporó a
 presión reducida. Al residuo resultante se añadió 1 ml de 1:1 de CH₂Cl₂ y TFA y la mezcla se agitó a 25 °C durante
 20 dos horas. El producto deseado se formó mediante UPLC. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un
 residuo de color ámbar. El residuo se diluyó con 1,5 ml de DMSO, y después se filtró a través de un plato de filtro
 (0,45 micrómetros) y se sometió al grupo de purificación de alto rendimiento (HTP) para la fase inversa activada por
 masa que eluyó con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % para dar el producto del título. CL-EM: calculado para
 C₂₉H₂₃ClN₂O₄, 498,13, observado m/e: 499,14 (M+H)⁺ (Tr 1,16 /2,00 min).

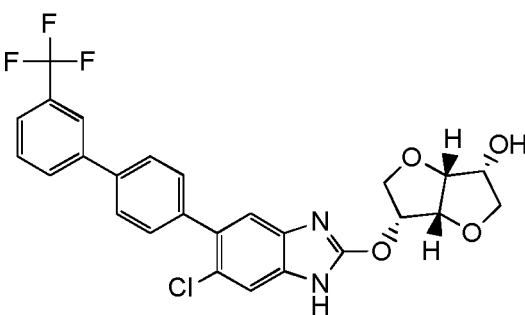
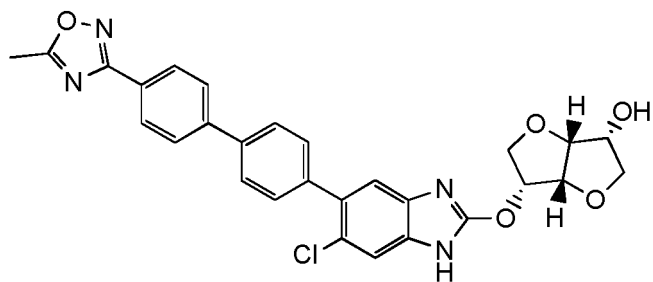
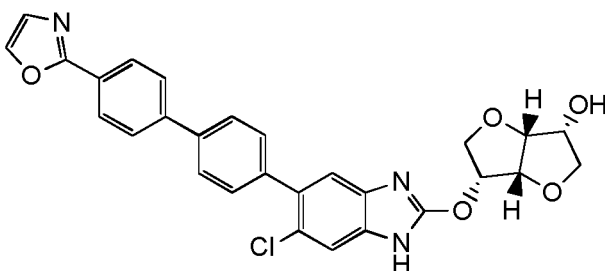
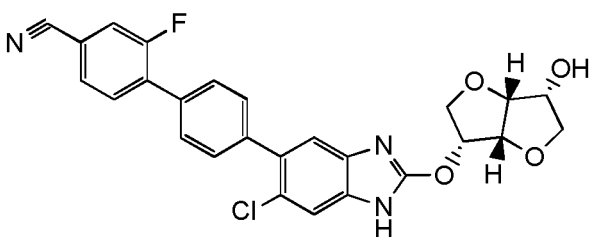
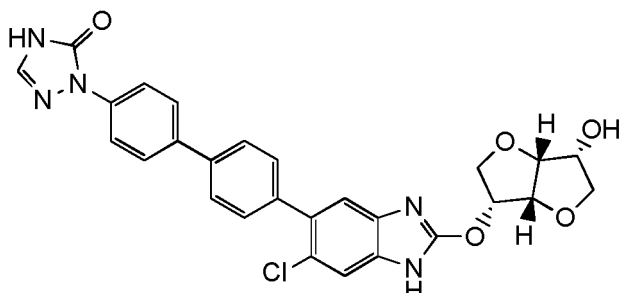
Tabla 4. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 49.

Ejemplo	Estructura	Masa exacta [M+H] ⁺
50		499,14
51		456,07
52		533,14
53		615,1
54		549,13
55		466,12

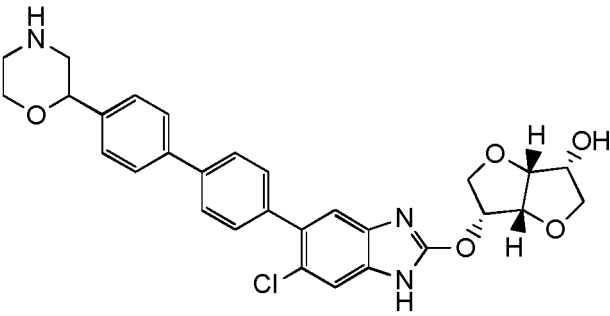
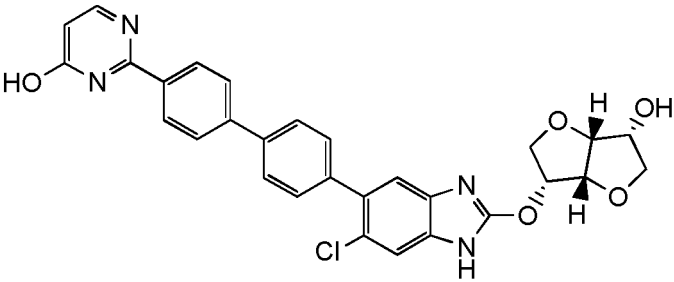
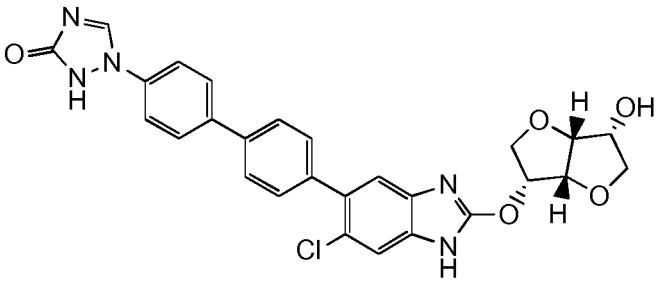
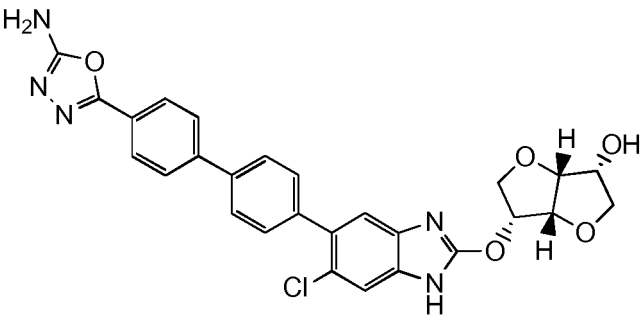
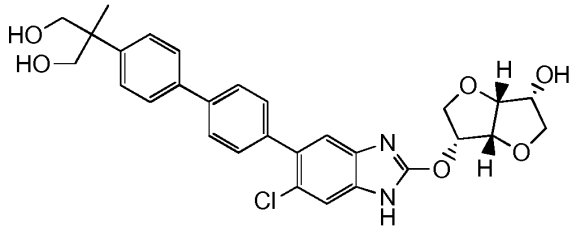
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa exacta [M+H] ⁺
56		463,14
57		533,14
58		453,12
59		479,14
60		505,12
61		533,18

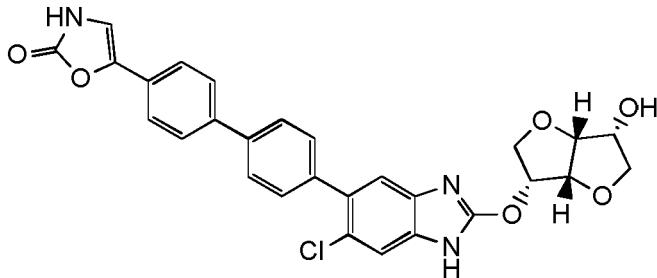
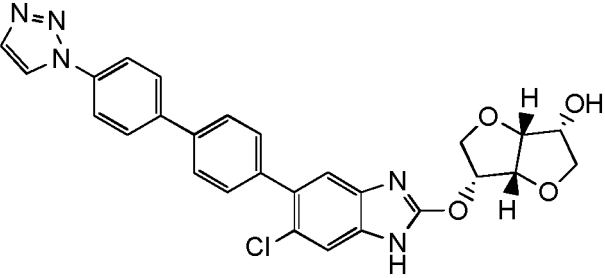
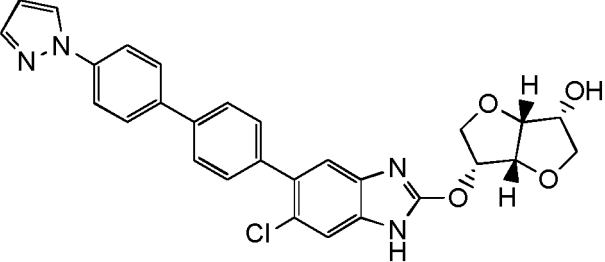
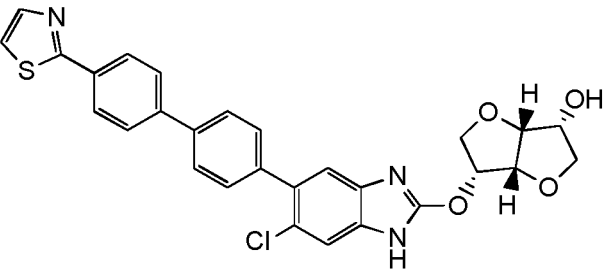
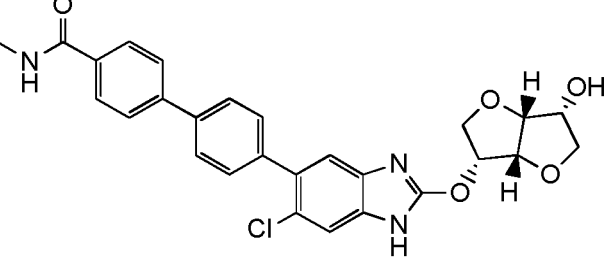
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa exacta [M+H] ⁺
62		517,11
63		531,14
64		516,13
65		492,11
66		532,13

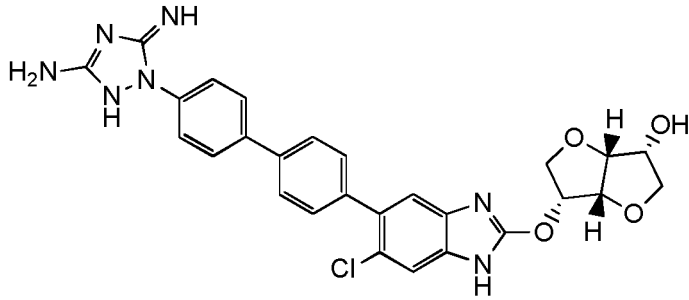
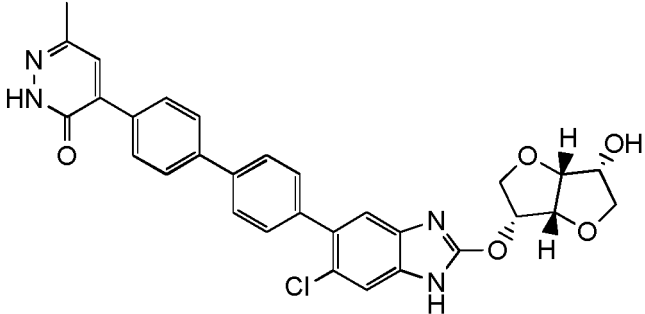
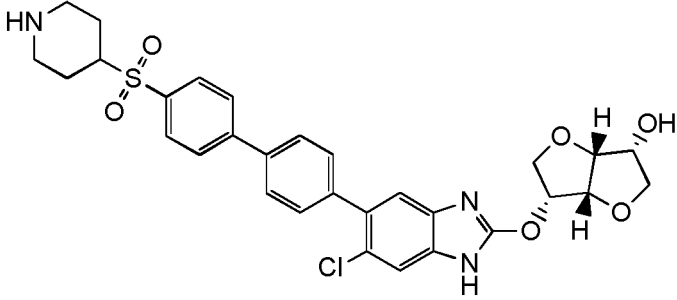
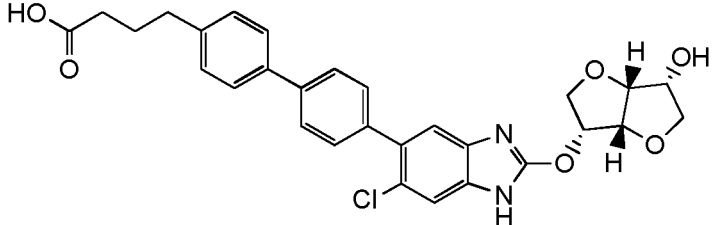
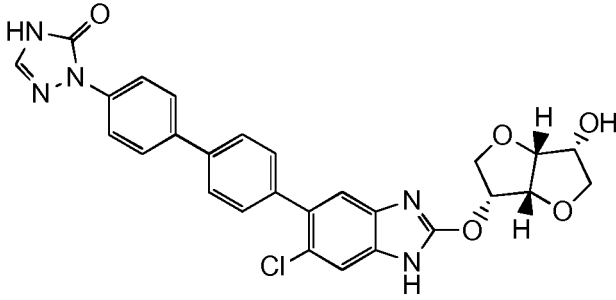
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa exacta [M+H] ⁺
67		534,17
68		543,14
69		532,13
70		532,13
71		537,17

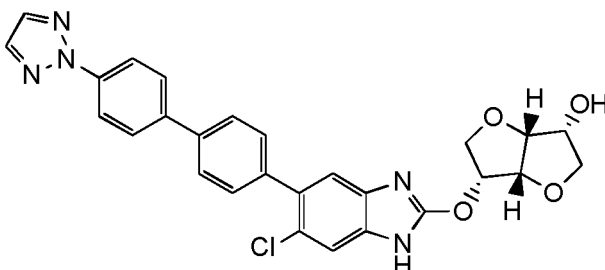
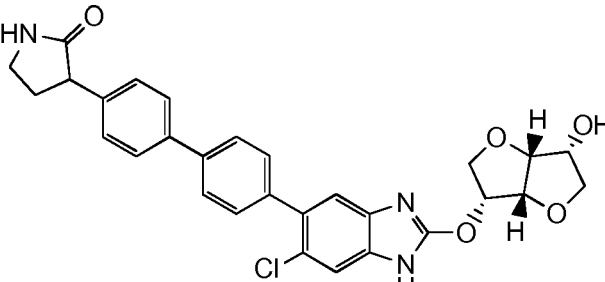
(continuación)

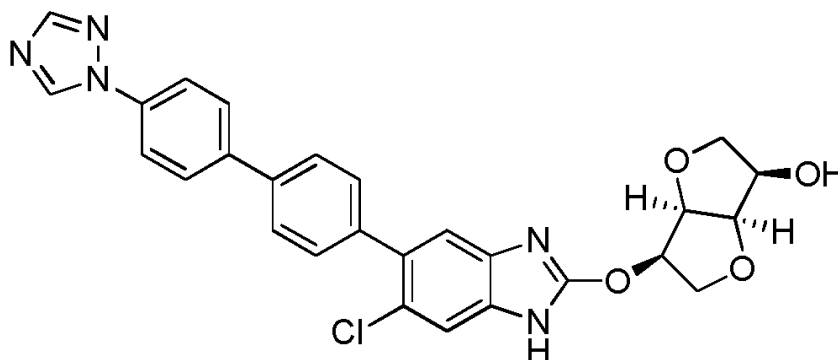
Ejemplo	Estructura	Masa exacta [M+H] ⁺
72		532,12
73		516,14
74		515,14
75		532,1
76		506,14

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa exacta [M+H] ⁺
77		546,16
78		557,15
79		596,15
80		535,16
81		532,13

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Masa exacta [M+H] ⁺
82		516,28
83		532,26

EJEMPLO 84

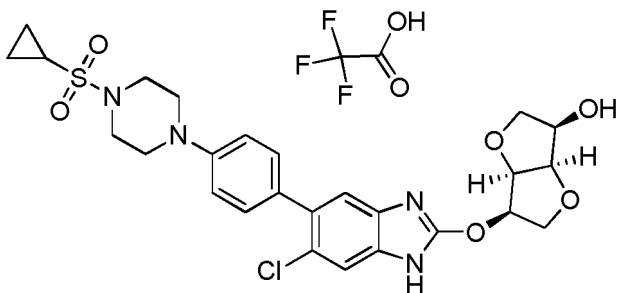
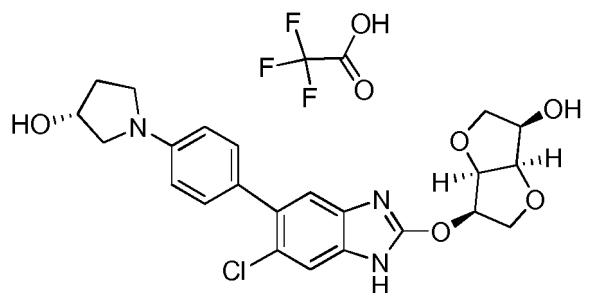
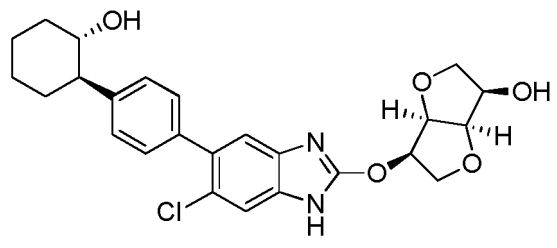
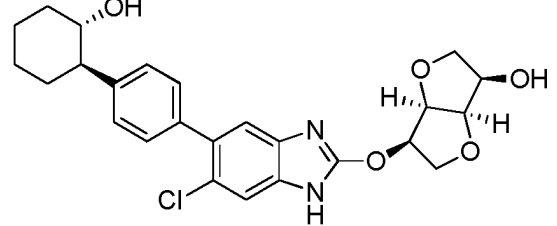
5

(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4'-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro [3,2-b] furan-3-ol

Se añadió hidróxido de litio (0,970 ml, 2,91 mmol) a una mezcla en agitación de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (643,5 mg, 1,164 mmol), 1-(4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-1,2,4-triazol (485 mg, 1,397 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (95 mg, 0,116 mmol) en dioxano (9 ml)/agua (2,4 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a 60 °C durante 90 min y después se enfrió. Se añadió cloruro de amonio acuoso (saturado, 100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (saturada, 80 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Isolute Flash Si; 20 g preenvasados, y eluyó con EtOAc/isohexano (EtOAc al 0-100 % en hexano) para dar (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4'-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una mezcla en agitación de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4'-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (643 mg, 0,995 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), que eluyó con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %, para dar el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₂₇H₂₂ClN₅O₄, 515,14, observado m/e: 516,32 (M+H)⁺ (Tr 0,93/2 min). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,08 (s, 1 H); 8,12 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,77-7,86 (m, 4 H); 7,65-7,68 (m, 2 H); 7,44-7,47 (m, 2 H); 7,44 (s, 1 H); 7,29 (s, 1 H); 5,37 (c, J = 5,0 Hz, 1 H); 4,88 (t, J = 5,3 Hz, 1 H); 4,37 (t, J = 5,0 Hz, 1 H); 4,19 (ddd, J = 8,9, 6,8, 5,1 Hz, 1 H); 4,01-4,08 (m, 2 H); 3,81 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1 H); 3,49 (t, J = 8,6 Hz, 1 H).

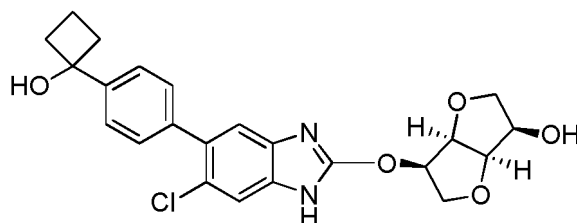
25

Tabla 6. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 84.

Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
85		561,51
86		458,46
87		471,33 (diastereómero de elución más rápida)
88		471,34 (diastereómero de elución más lenta)

EJEMPLO 89

5



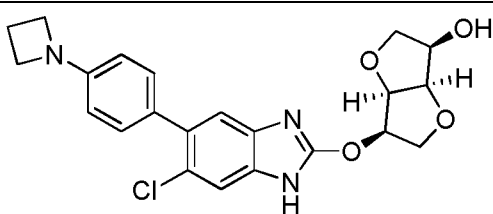
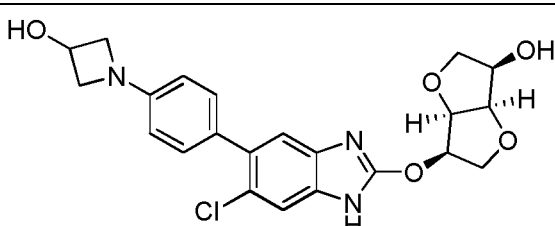
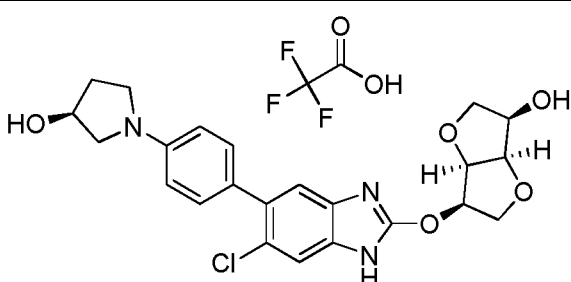
10

Se añadió complejo de dicloruro de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro [3,2-b] furan-3 -ol 1,1' -bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (116,0 mg, 0,142 mmol) a una solución de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (Intermedio 7) (300,0 mg, 0,710 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanol (292,0 mg, 1,065 mmol) e hidróxido de litio (51,0 mg, 2,130 mmol) en agua desgasificada al 15 % en dioxano (6,02 ml). La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de N₂ a 80 °C durante 3,5 h, después se enfrió a TA y se añadió en agitación a EtOAc (200 ml) / agua (200 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (5 X 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se

15

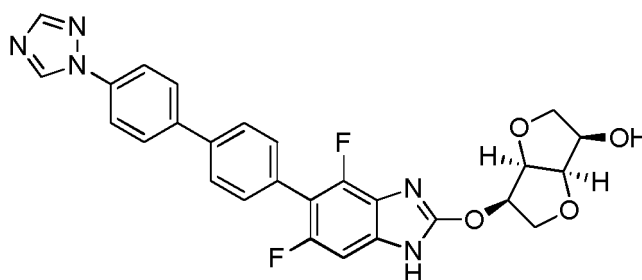
filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de 40 g de sílice RediSep R₂® Gold y empleando un gradiente de EtOAc al 0-100 % / hexano proporcionó el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₂₃H₂₃CIN₂O₅ 442,13 observado m/e: 443,34 (M+H)⁺ (Tr 0,89 / 2,0 min).

5 Tabla 7. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 89. Se observan variaciones menores en las condiciones.

Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e	Condiciones
90		428,30	Se purificó por fase inversa que eluyó con acetonitrilo / agua + NH ₄ OH al 0,16 %
91		444,32	Se purificó por fase inversa que eluyó con acetonitrilo / agua + NH ₄ OH al 0,16 %
92		458,31	Se purificó por fase inversa que eluyó con acetonitrilo / agua + TFA al 0,05 %

EJEMPLO 93

10



(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4'-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

15

Se añadió hidróxido de litio (1,004 ml, 3,01 mmol) a una mezcla en agitación de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (668 mg, 1,205 mmol), 1-(4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-1,2,4-triazol (502 mg, 1,446 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (98 mg, 0,120 mmol) en dioxano (9 ml)/agua (2,4 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió, se añadió cloruro de amonio acuoso (saturado, 100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (saturada, 80 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Isolute Flash Si; 20 g preenvasada, que eluyó con EtOAc/isohexano(EtOAc al 0-100 % en hexano) para dar

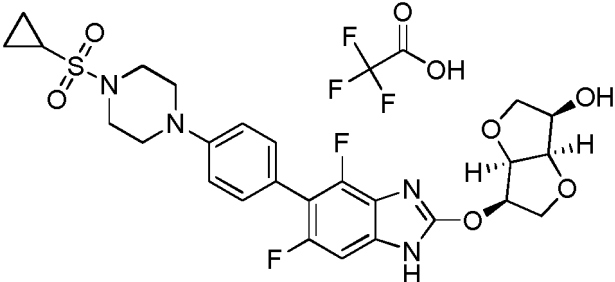
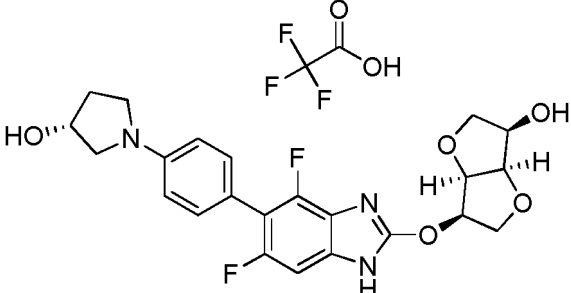
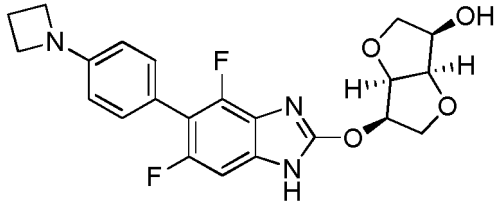
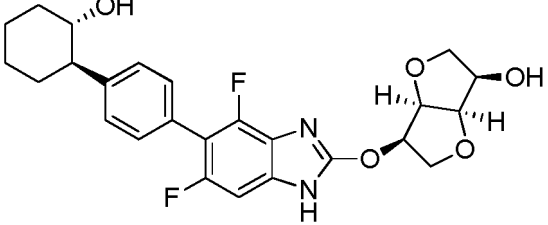
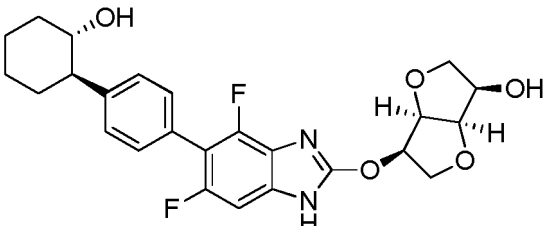
20

25 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4'-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,6-difluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-

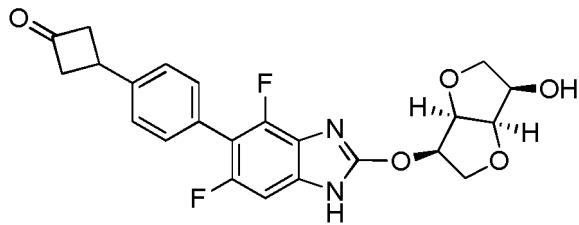
benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol) a una mezcla en agitación de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4'-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,6-difluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (547 mg, 0,844 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), que eluyó con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % para dar el producto del título. CL-EM: calculado para C₂₇H₂₁F₂N₅O₄, 517,16, observado m/e: 518,32 (M+H)⁺ (Tr 0,93/2 min). RMN ¹H (400 MHz, dmsO): δ 9,36 (s, 1 H); 8,26 (s, 1 H); 7,95 (c, J = 8,7 Hz, 4 H); 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,15 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 5,43 (d, J = 5,7 Hz, 1 H); 4,81 (t, J = 5,0 Hz, 1 H); 4,34 (t, J = 4,8 Hz, 1 H); 4,08 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 2 H); 3,87 (t, J = 6,1 Hz, 1 H); 3,76 (t, J = 7,4 Hz, 1 H); 3,38-4,45 (m, 1 H).

10

Tabla 8. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 93. Se observan diferencias en las condiciones.

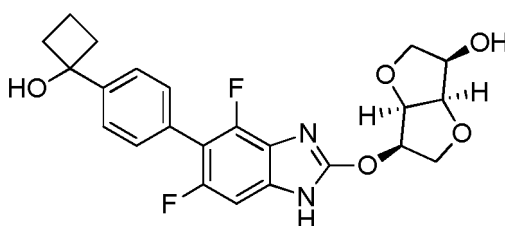
Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e	Condiciones
94		563,52	
95		460,35	
96		430,31	Se purificó por HPLC de fase inversa que eluyó con acetonitrilo / agua + NH ₄ OH al 0,16 %
97		473,35 (diastereómero de elución más rápida)	
98		473,58 (diastereómero de elución más lenta)	

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e	Condiciones
99		443,20	

EJEMPLO 100

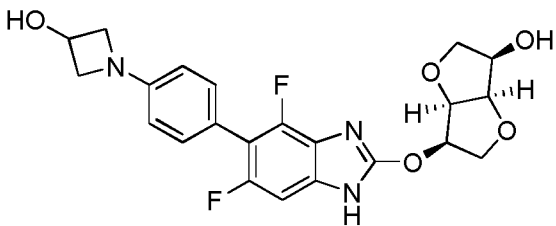
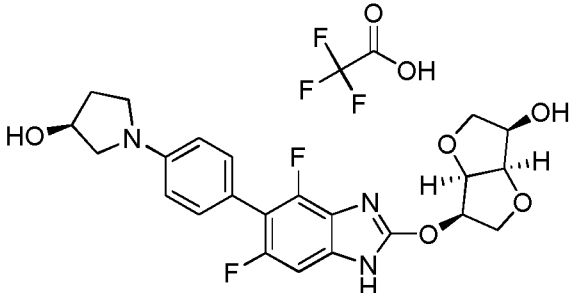
5

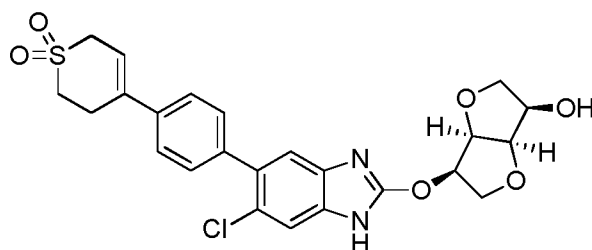


Se añadió complejo de dicloruro de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-(4-(1-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro [3,2-b]furan-3 -ol 1,1' -bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (154,0 mg, 0,189 mmol) a una solución de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (Intermedio 8, 400 mg, 0,943 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanól (388,0 mg, 1,415 mmol) e hidróxido de litio (67,8 mg, 2,830 mmol) en agua desgasificada al 15 % en dioxano (8,0 ml). La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de N₂ a 80 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se agitó con EtOAc (200 ml) / agua (200 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (5 X 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de 40 g de sílice RediSep Rf® Gold y empleando un gradiente de EtOAc al 0-100 % / hexano proporcionó el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₂₃H₂₂F₂N₂O₅ 444,15 observado m/e: 445,39 (M+H)⁺ (Tr 0,90 / 2,0 min).

20

Tabla 9. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del ejemplo 100. Se observan variaciones menores en las condiciones.

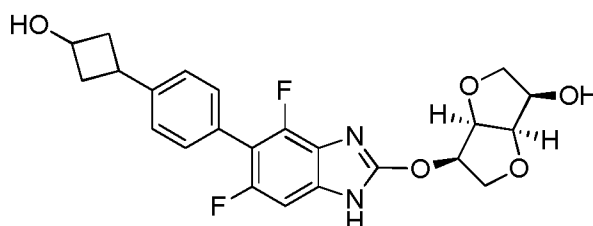
Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e	Condiciones
101		446,32	Se purificó por fase inversa que eluyó con acetonitrilo / agua + NH ₄ OH al 0,16 %
102		460,33	Se purificó por fase inversa que eluyó con acetonitrilo / agua + TFA al 0,05 %

EJEMPLO 103

5 1,1-dióxido de 4-(4-(6-cloro-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano A una solución en agitación de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (360 mg, 0,599 mmol) en DCM (3,0 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió en porciones durante 1 hora m-CPBA (77 % p/p, 268 mg, 1,198 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla de reacción se vertió en tiosulfato sódico acuoso al 10 % (40 ml), y se extrajo con DCM (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y salmuera (40 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en DCM (3,0 ml) y TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo oleoso resultante se cromatografió usando una HPLC prep. de fase inversa Gilson eluyó con acetonitrilo al 10-90 % en agua (con TFA al 0,05 %). Las fracciones del producto deseado se combinaron, se congeló a -78 °C y se liofilizó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para C₂₄H₂₃ClN₂O₆S 502,97 observado m/e: 503,23 (M+H)⁺ (Tr 1,16 / 4 min).

20 Tabla 10. Compuesto preparado de acuerdo con los métodos del Ejemplo 103.

Número de ejemplo	Estructura	HPLC-espectro de masas m/e
104		505,27

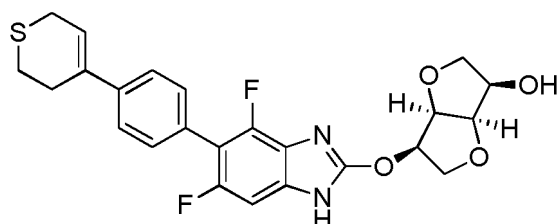
EJEMPLO 105

25 (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-(4-(3-hidroxiciclobutil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro [3,2-b]furan-3-ol

30 A 3-(4-(4,6-difluoro-2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)ciclobutanona (producto de la reacción de acoplamiento de Suzuki anterior, 56 mg, 0,098 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota DIBAL (1 M en THF, 0,3 ml, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc (15 ml) y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó (sistema Isco, cartucho de 12 g gold, 30 ml de caudal) mediante la elución con 20/80 (1 min) hasta 100/0 (13 min) hasta 100/0 (15 min) de EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar (3R,3aR,6R,6aR)-6-((4,6-difluoro-5-(4-(3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol en forma de una espuma de color blanco. A una solución de (3R,3aR,6R,6aR)-6-

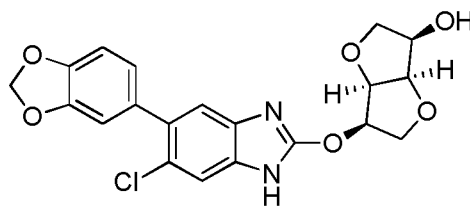
((4,6-difluoro-5-(4-(3-hidroxiciclobutil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (42 mg, 0,073 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró. Se añadió metanol (10 ml) dos veces al residuo, seguido de concentración. El material en bruto resultante se disolvió en DMSO (1,5 ml) y se purificó en una HPLC de fase inversa (columna Waters Sunfire C18 (19 x 100 mm), tamaño de partícula de 5 µ, que eluyó con MeCN/H₂O tamponando con TFA al 0,16 %, 25 ml/min de caudal durante 9 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA. CL-EM: observado m/e: 445,15 (M+H)⁺ (Tr 0,6 / 2 min).

EJEMPLO 106



(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)fenil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro [3,2-b] furan-3-ol El Ejemplo 106 se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 21. HPLC-espectro de masas: 473,42 m/e.

EJEMPLO 107



(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro [3,2-b]furan-3-ol Se añadió un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio-(II) diclorometano (154,0 mg, 0,189 mmol) a una solución de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol 2,2,2-trifluoroacetato (508,0 mg, 0,943 mmol), ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (235,0 mg, 1,415 mmol) e hidróxido de litio (67,8 mg, 2,830 mmol) en agua desgasificada al 15 % en dioxano (8,0 ml). La mezcla de reacción se colocó en nitrógeno antes de calentarse en atmósfera de N₂ a 80 °C durante 3,5 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió en agitación a EtOAc (200 ml) / agua (200 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de 40 g de sílice RediSep Rf® Gold y empleando un gradiente de EtOAc al 0-85 % / hexano proporcionó el compuesto del título. CL-EM: calculado para C₂₀H₁₇CIN₂O₆ 416,08 observado m/e: 417,26 (M+H)⁺ (Tr 0,93 / 2,0 min).

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

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

El complejo de AMPK humano recombinante 1 (que contiene α1β1γ1) o el complejo de AMPK 7 (que contiene α2β1γ1) se obtuvo del sistema de expresión de baculovirus. Se generaron virus recombinantes mediante cotransfección de clones de AMPK/pBacPak9 con ADN de baculovirus Baculogold (Pharmingen) en células 21 de *Spodoptera frugiperda* según las instrucciones del fabricante. Cada ciclo 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 ciclos 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) mediante dilución secuencial a partir de reservas que contenían suero en medio SF900II y se mantuvieron en matraces de agitación a 90 rpm a 27 °C. El complejo enzimático AMPK recombinante se produjo mediante 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 x 10⁶ células/ml, a una multiplicidad de infección de ~5. Las células se recogieron mediante 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, digitonina 0,4 mg/ml) y se sometió a dos ciclos de lisis por congelación-descongelación en un baño de etanol con hielo seco. El material insoluble se retiró mediante centrifugación a 10.000 x g y el sobrenadante se fraccionó con el uso de polietilenglicol (PEG). La fracción de

proteínas que precipitaba entre 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).

5 El ensayo de activación de AMPK *in vitro* se realiza en un volumen de 30 µl en una placa de 384 pocillos. Las reacciones enzimáticas se ensamblaron en la placa de microtitulación añadiendo 15 µl 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 pocillos que contenían DMSO o compuesto. La reacción se inició con la adición de 15 µl de mezcla de sustrato 2X que contenía ATP 200 µM y SAMS marcado con fluorescencia (5-FAM-HMRSAMSGHLVKRR-COOH) 3,0 µM en tampón de ensayo. Después de 45 minutos de incubación a 25 °C, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 70 µl 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 evalúa 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 de 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 15 compuestos seleccionados se proporciona en la siguiente tabla.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de los ejemplos 1-83, fueron probados en el ensayo *in vitro* de activación de AMPK usando el complejo 1 de AMPK humano recombinante (que contiene α1β1γ1) o el complejo 7 de AMPK (que contiene α2β1γ1) y se encontró que tenían una activación de AMP máxima superior al 50 % del complejo 1 de AMPK humano (que contiene α1β1γ1) o el complejo 7 de AMPK (que contiene α2β1γ1) y valores de CE₅₀ de menos de 50 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 7 de AMPK o complejo 1 de AMPK humana recombinante.

25

Activación máxima de AMP para compuestos seleccionados

Ejemplo n.º	% de activación máxima de AMP del complejo 1 de AMPK humana	CE ₅₀ (nM) para el complejo 1 de AMPK humana	% de activación máxima de AMP del complejo 7 de AMPK humana	CE ₅₀ (nM) para el complejo 7 de AMPK humana
1	636	51		
6	367	14		
8	368	32		
15	416	18		
18	314	6		
19	232	35		
26			350	5
33			316	5
34			263	5
40			364	5
41			380	3
43			341	3
46			364	2
47			348	4
57			356	8
67			324	4
68			344	3
69			359	2
71			352	5
73			384	7
74			369	16
76			386	5
77			368	8
79			381	9
83			365	5

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

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

Para evaluar el potencial de los activadores de AMPK para aumentar la fosforilación de la acetil CoA carboxilasa (ACC) en el hígado y el músculo esquelético, se administraron a ratones db/+ activadores de AMPK a las 2 o 7 h antes de la evaluación, donde se comparan los niveles de ACC fosforilada (p-ACC)/ACC total en los tejidos de 35 ratones tratados con vehículo y compuesto. En resumen, los ratones se anestesian 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 determinar la concentración de proteínas y se ensayan cantidades iguales de proteína para determinar los niveles de ACC total y fosforilada (p-ACC) usando el kit de ensayo multimatriz de Meso Scale Discovery. Las placas de ensayo MSD contienen una superficie de electrodo que está recubierta con estreptavidina. La muestra de proteína se une con estreptavidina. El anticuerpo primario específico de ACC o p-ACC se une a la proteína y un anticuerpo secundario marcado con MSD SULFO-TAG se une después con el anticuerpo primario. El electrodo superficial de la placa MSD responde a un estímulo eléctrico y provoca que los marcadores SULFO-TAG se unan con 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 control de vehículo (se describen elevaciones significativas como diferencias donde $p < 0,05$).

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 triglicéridos hepáticos como se describe por Sakurai T, Miyazawa S, Shindo Y y T. Hashimoto (Biochim Biophys Acta. 19 sep 1974; 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. Después, en 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 cada 100 g de peso corporal. En tiempo 0, los ratones se sacrifican mediante dislocación cervical y se recogen los hígados para análisis de FAS. Para analizar los hígados para determinar FAS, las muestras de hígado se calientan a 90 °C durante 5 horas en una solución de KOH 4 M/etanol al 50 %. Después, 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 se extraen después del hidrolizado acidificado con hexano adicional, se secan con una corriente de aire caliente, después se resuspenden 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 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 terapia 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 proteína cinasa activada por AMPK.

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 proporciona agua y dieta alta en grasas D12492 (Research Diet Inc.) a voluntad. Se mantienen en una instalación para animales que se mantiene a una temperatura de 23 ± 2 °C, una humedad relativa de 55 ± 15 % y en un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad (7:00-19:00) durante un periodo de cuarentena y aclimatación de 1 semana. Después se administra a los animales 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 día siguiente (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 la glucosa en plasma, los niveles de insulina y el peso corporal (n=8). Se registran el peso corporal y el alimento en la tolva el día 0 antes de iniciar la administración del compuesto. A uno de los grupos se le administra por vía oral vehículo, mientras que al segundo grupo se le administra un activador de 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. Se miden el peso corporal y la ingesta de alimento cada dos días. 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 a partir de sangre extraída de la cola a los 20 y 90 minutos después de la exposición a dextrosa. El perfil de desplazamiento de glucosa en plasma e 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 la prueba de tolerancia a la 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 de vivero (humedad y temperatura controladas, luces encendidas durante 12 horas de cada 24 horas), los alimentos (D12492 (Research Diet Inc.) se retiran de las jaulas de 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 el alimento restante a varios intervalos. Se calcula la ingesta de alimento como 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 ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente menor que la ingesta de alimento de 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 D12451 de Research Diets (45 % de grasa). Los roedores ingieren pienso hasta que son significativamente más pesados y tienen una proporción mayor de grasa corporal que las ratas con dieta de control, con frecuencia 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (de 1 a 4 al día) o infusiones continuas de un activador de AMPK de la presente invención o el vehículo por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. Se miden la ingesta de alimento y pesos corporales diariamente o con más frecuencia. Se calcula la ingesta de alimento como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal en 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 ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente mayor que la pérdida de peso de ratones de control.

EJEMPLO BIOLÓGICO 7

ENSAYO DE TRIGLICÉRIDOS

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 D12451 de Research Diets (45 % de grasa). Los roedores ingieren pienso hasta que son significativamente más pesados y tienen una proporción mayor de grasa corporal que las ratas con dieta de control, con frecuencia 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (de 1 a 4 al día) o infusiones continuas de un activador de AMPK de la presente invención o el vehículo por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. Se miden la ingesta de alimento y pesos corporales diariamente o con más frecuencia. Se calcula la ingesta de alimento como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal en 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 ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente mayor que la pérdida de peso de ratones de control.

EJEMPLO BIOLÓGICO 8

ENSAYO DE HDL BAJO y/o LDL ALTO

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 D12451 de Research Diets (45 % de grasa). Los roedores ingieren pienso hasta que son significativamente más pesados y tienen una proporción mayor de grasa corporal que las ratas con dieta de control, con frecuencia 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (de 1 a 4 al día) o infusiones continuas de un activador de AMPK de la presente invención o el vehículo por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. Se miden la ingesta de alimento y pesos corporales diariamente o con más frecuencia. Se calcula la ingesta de alimento como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal en 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 ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente mayor que la pérdida de peso de ratones de control.

EJEMPLO BIOLÓGICO 9

ENSAYO DE SARCOPENIA

Se usan ratones DIO adultos en estos estudios. Tras el destete o poco después, las ratas o los ratones se vuelven

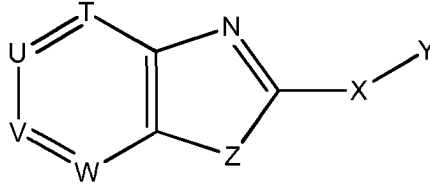
obesos debido al acceso exclusivo a dietas que contienen grasa y sacarosa en proporciones mayores que en la dieta de control. La dieta usada para inducir la obesidad es pienso D12451 de Research Diets (45 % de grasa). Los roedores ingieren pienso hasta que son significativamente más pesados y tienen una proporción mayor de grasa corporal que las ratas con dieta de control, con frecuencia 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (de 1 a 4 al día) o infusiones continuas de un activador de AMPK de la presente invención o el vehículo por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. Se miden la ingesta de alimento y pesos corporales diariamente o con más frecuencia. Se calcula la ingesta de alimento como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal en 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 ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente mayor que la pérdida de peso de ratones de control.

El alcance de las reivindicaciones no debería estar limitado por las realizaciones preferidas expuestas en los ejemplos, pero se le debería proporcionar la interpretación más amplia coherente con la descripción en su conjunto.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado en referencia a determinadas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la materia apreciarán que se pueden realizar diversos cambios, modificaciones y sustituciones sin alejarse del alcance de la invención. Por ejemplo, dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares expuestas anteriormente en el presente documento pueden ser aplicables como consecuencia de variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero que se trata para cualquiera de las indicaciones para los compuestos de la invención indicados anteriormente. De manera análoga, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay vehículos farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



(I)

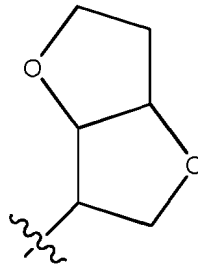
5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

10

T es CR³;
 U es CR¹;
 V es CR²;
 W es CR⁴;
 X es O;
 Y es:

15



en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;
 Z se selecciona entre:

20

- (1) NR⁵,
- (2) -S-, y
- (3) -O-;

25

cada R¹ se selecciona independientemente entre:

30

- (1) aril-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
- (2) aril-arilo, y
- (3) aril-heteroarilo,

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

R² se selecciona de halógeno;

cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre:

35

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -alqueno C₂₋₆,
- (5) -alquino C₂₋₆,
- (6) -cicloalquilo C₃₋₁₀,
- (7) -cicloalqueno C₃₋₁₀,
- (8) arilo,
- (9) heteroarilo,
- (10) -CN,
- (11) -CF₃,
- (12) -OH,
- (13) -Oalquilo C₁₋₆,
- (14) -NH₂,

45

- 5
 (15) -NHalquilo C₁₋₆,
 (16) -N(alquilo C₁₋₆)₂,
 (17) -Salquilo C₁₋₆,
 (18) -SOalquilo C₁₋₆,
 (19) -SO₂alquilo C₁₋₆,
 (20) -NHSO₂alquilo C₁₋₆,
 (21) -NHC(O)alquilo C₁₋₆,
 (22) -SO₂NHalquilo C₁₋₆, y
 (23) -C(O)NHalquilo C₁₋₆;

10 R⁵ se selecciona de:

- 15
 (1) hidrógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -alqueno C₂₋₆,
 (4) -(CH₂)_uOH,
 (5) -CH₂CO₂H, y
 (6) -CH₂CO₂alquilo C₁₋₆;

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

- 25
 (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)_mN(Rⁱ)C(O)R^f,
 (12) -(CH₂)_mN(Rⁱ)CO₂R^f,
 (13) -(CH₂)_mC(=N-OH)N(Rⁱ)₂,
 (14) -(CH₂)_mOalquilo C₁₋₆,
 (15) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇,
 (16) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (17) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-arilo,
 (18) -(CH₂)_mO-(CH₂)_m-heteroarilo,
 (19) -(CH₂)_mSalquilo C₁₋₆,
 (20) -(CH₂)_mS(O)alquilo C₁₋₆,
 (21) -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₆,
 (22) -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₇,
 (23) -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (24) -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-arilo,
 (25) -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_m-heteroarilo,
 (26) -(CH₂)_mSO₂NH₂,
 (27) -(CH₂)_mSO₂NHalquilo C₁₋₆,
 (28) -(CH₂)_mSO₂NHcicloalquilo C₃₋₇,
 (29) -(CH₂)_mSO₂NHcicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (30) -(CH₂)_mSO₂NH-arilo,
 (31) -(CH₂)_mSO₂NH-heteroarilo,
 (32) -(CH₂)_mNHSO₂-alquilo C₁₋₆,
 (33) -(CH₂)_mNHSO₂-cicloalquilo C₃₋₇,
 (34) -(CH₂)_mNHSO₂-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (35) -(CH₂)_mNHSO₂-arilo,
 (36) -(CH₂)_mNHSO₂NH-heteroarilo,
 (37) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-alquilo C₁₋₆,
 (38) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloalquilo C₃₋₇,
 (39) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloheteroalquilo C₂₋₇,
 (40) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-cicloheteroalqueno C₂₋₇,
 (41) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-arilo,
 (42) -(CH₂)_mN(Rⁱ)-heteroarilo,
 (43) -(CH₂)_mC(O)R^f,
 (44) -(CH₂)_mC(O)N(Rⁱ)₂,
 (45) -(CH₂)_mN(Rⁱ)C(O)N(Rⁱ)₂,

- (46) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
 (47) $-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,
 (48) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^i$,
 (49) $-(\text{CH}_2)_m\text{OCOR}^i$,
 5 (50) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloalquilo C_{3-7} ,
 (51) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloalquenilo C_{3-7} ,
 (52) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloheteroalquilo C_{2-6} ,
 (53) $-(\text{CH}_2)_m$ cicloheteroalquenilo C_{2-6} ,
 (54) $-(\text{CH}_2)_m$ arilo y
 10 (55) $-(\text{CH}_2)_m$ heteroarilo,

en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OH}$,
 $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, oxo, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$ sustituido con 1-5 OH , $-\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$,
 15 halógeno, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-7}$, fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y
 CH_2 heteroarilo 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, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$,
 $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$ sustituido con 1-5 OH , $-\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$,
 20 halógeno, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
 $-\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-7}$, fenilo, CH_2 fenilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo;
 cada R^b se selecciona independientemente entre:

- (1) hidrógeno,
 (2) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
 (3) $-\text{alquenilo } \text{C}_{2-6}$,
 25 (4) $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquilo C_{3-10} ,
 (5) $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquenilo C_{3-10} ,
 (6) $-(\text{CH}_2)_n$ cicloheteroalquilo C_{2-10} ,
 (7) $-(\text{CH}_2)_n$ cicloheteroalquenilo C_{2-10} ,
 (8) $-(\text{CH}_2)_n$ arilo,
 30 (9) $-(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo,
 (10) oxo,
 (11) $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$,
 (12) $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$,
 (13) $-(\text{CH}_2)_n$ halógeno,
 35 (14) $-(\text{CH}_2)_n\text{s-OH}$,
 (15) $-(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$,
 (16) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$,
 (17) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$,
 (18) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$,
 40 (19) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}_2\text{H}$,
 (20) $-(\text{CH}_2)_n\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$,
 (21) $-(\text{CH}_2)_n\text{Oalquenilo } \text{C}_{2-6}$,
 (22) $-(\text{CH}_2)_n\text{COalquilo } \text{C}_{1-6}$,
 (23) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$,
 45 (24) $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$,
 (25) $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^i$,
 (26) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}\text{R}^i$,
 (27) $-(\text{CH}_2)_q\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^e)_2$,
 (28) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{N}(\text{R}^e)_2$,
 50 (29) $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^g)_2$,
 (30) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^g)_2$,
 (31) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^e)\text{C(O)}\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
 (32) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2\text{R}^i$,
 (33) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
 55 (34) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{R}^g$,
 (35) $-(\text{CH}_2)_r\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{C(O)}\text{R}^i$,
 (36) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{CO}_2\text{R}^i$,
 (37) $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)\text{CON}(\text{R}^g)_2$,
 (38) $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2\text{R}^i$,
 60 (39) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^e)\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^g)_2$,
 (40) $=\text{N}(\text{OH})$, y
 (41) $=\text{N}(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})$,

en donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre: $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{OH}$,
 65 halógeno y $-\text{NH}_2$ en donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado de R^c , y en
 donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin

sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R^c, cada R^c se selecciona independientemente entre:

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

25 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:

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

35 en donde 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:

- 40 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C₁₋₆,
 (3) cicloalquilo C₃₋₆,
 (4) -C(O)Rⁱ,
 (5) -CO₂Rⁱ, y
 45 (6) -SO₂Rⁱ,

en donde alquilo y 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^f y Rⁱ se selecciona independientemente entre:

- 50 (1) alquilo C₁₋₆,
 (2) -(CH₂)_rcicloalquilo C₄₋₇,
 (3) -(CH₂)_rcicloalqueno C₄₋₇,
 (4) -(CH₂)_rcicloheteroalquilo C₃₋₇,
 55 (5) -(CH₂)_rcicloheteroalqueno C₃₋₇,
 (6) -(CH₂)_rarilo y
 (7) -(CH₂)_rheteroarilo,

60 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, 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 y heteroarilo;

a es 1 o 2;

b es 1 o 2;

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

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

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

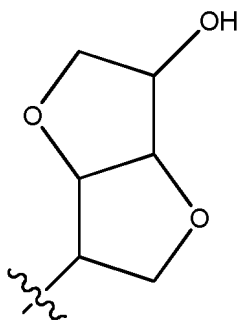
5

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde T es CR³; U es CR¹; V es CR²; y W es CR⁴, en donde R³ es hidrógeno o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde T es CR³; U es CR¹; V es CR²; y W es CR⁴, en donde R³ es hidrógeno o halógeno; y R⁴ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde Y es:



en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre R^b; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde cada R¹ se selecciona independientemente entre: aril-arilo, en donde cada arilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^a; y R² se selecciona de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde cada R¹ es bifenilo, en donde cada fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^a; y R² es halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R³ es hidrógeno o halógeno; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

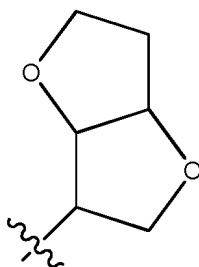
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R³ es hidrógeno o F; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

40

T es CR³;
 U es CR¹;
 V es CR²;
 W es CR⁴;
 X es -O-;
 Y es:

45



en donde Y está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R^b;

Z es NR⁵;

cada R¹ se selecciona independientemente entre: aril-arilo, en donde cada arilo está sin sustituir o sustituido con

1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^a;

R² es halógeno;

R³ es hidrógeno o halógeno;

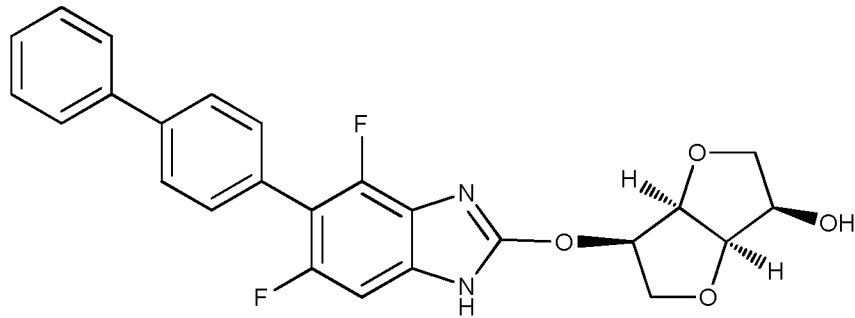
R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es hidrógeno;

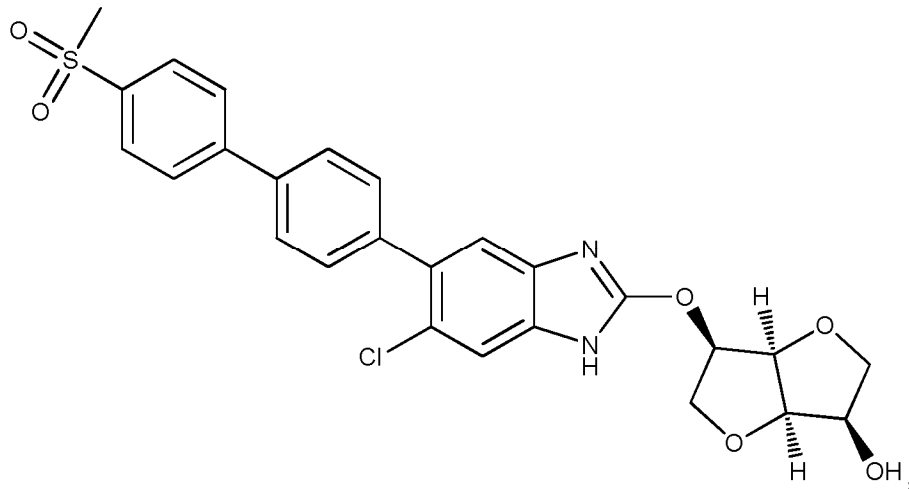
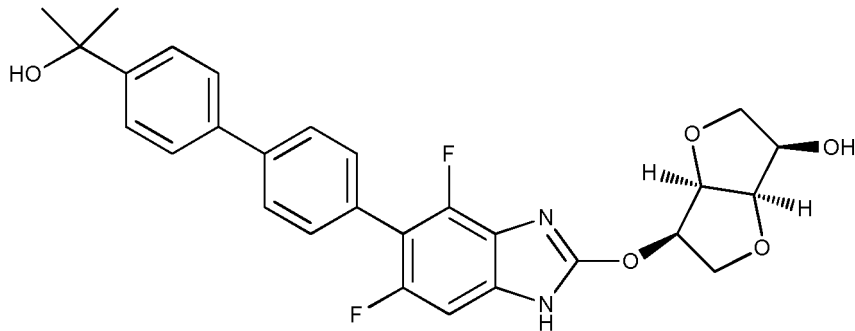
10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

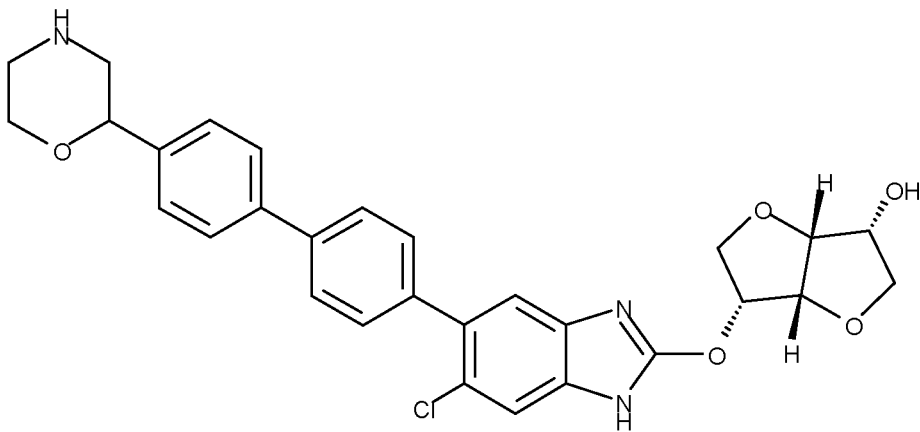
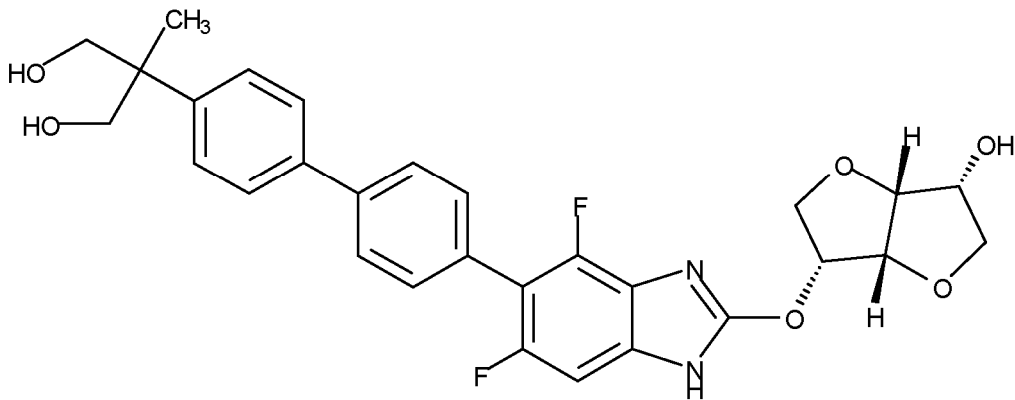
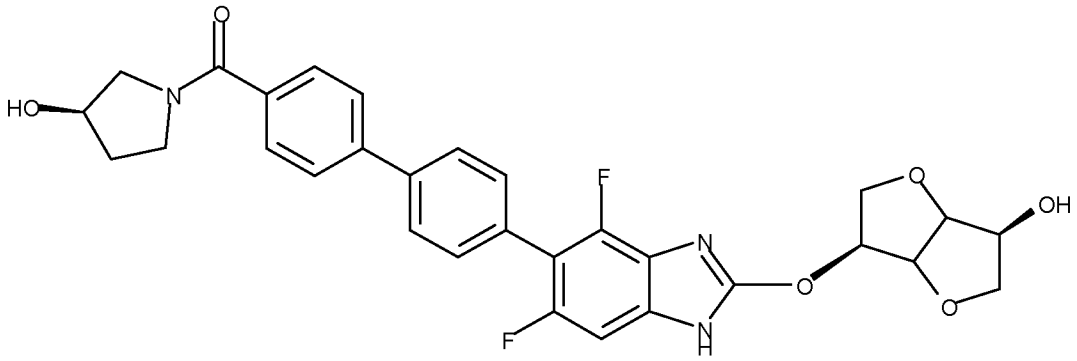
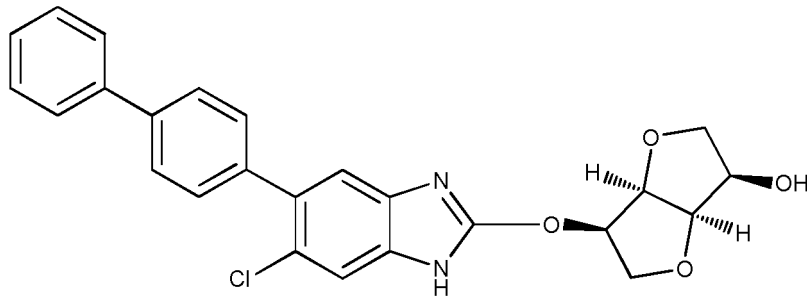
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

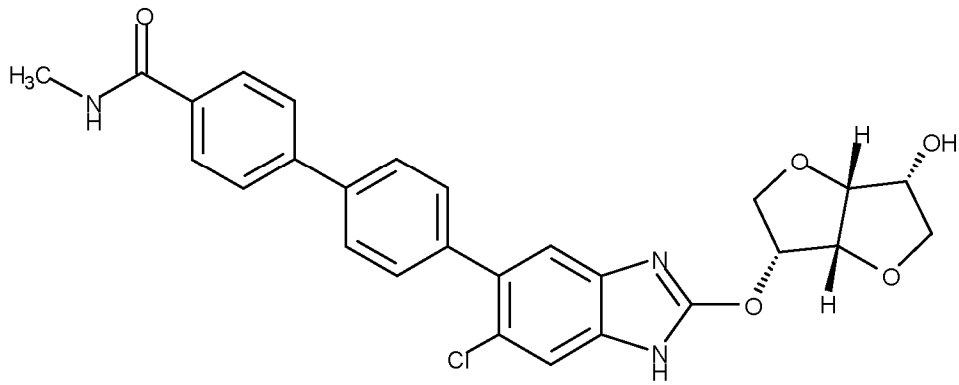
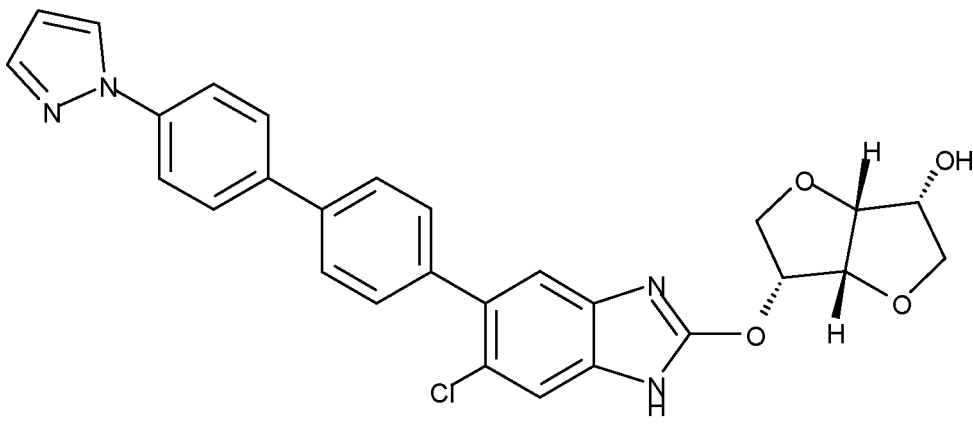
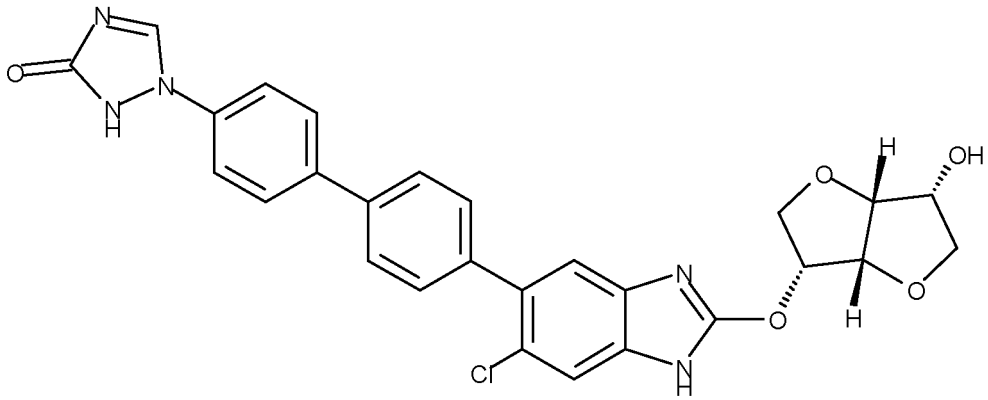


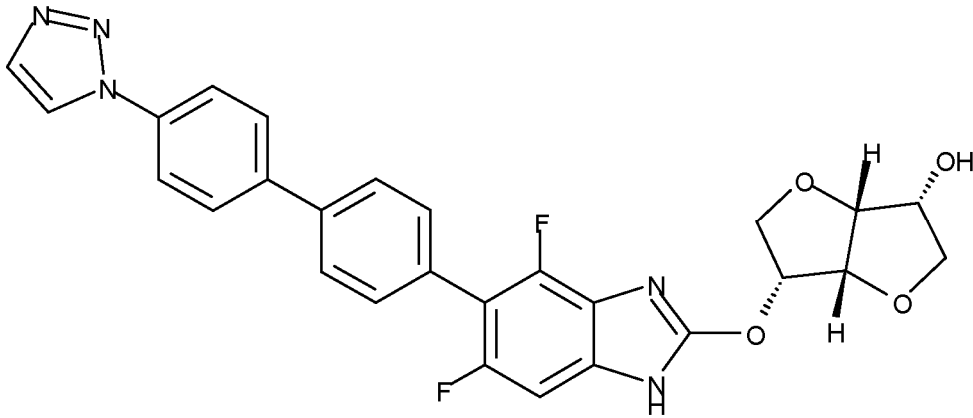
15



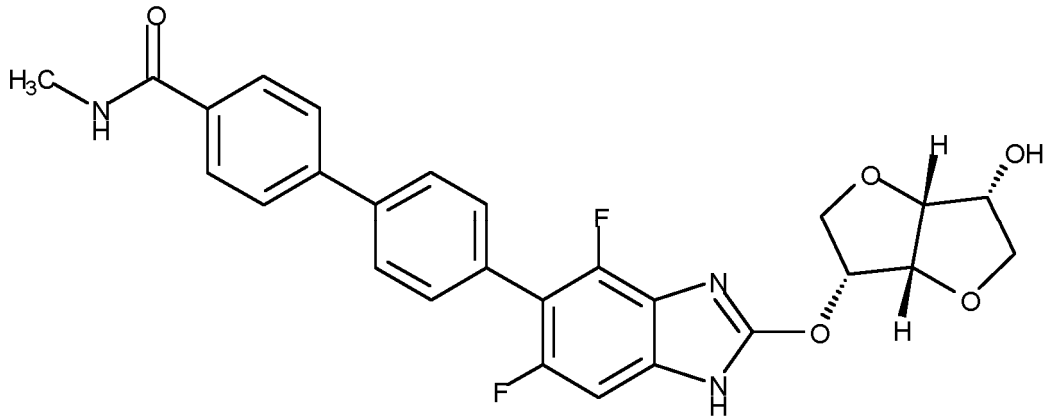
20







y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto seleccionado de simvastatina, ezetimiba y sitagliptina; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno, una afección o una enfermedad que responden a la activación de proteína cinasa activada por AMP.

15. El compuesto para uso de la reivindicación 14 en donde el trastorno, la afección o la enfermedad son diabetes de tipo 2.

16. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más fármacos adicionales.