Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-7885 3

54. **TÍTULO** "DERIVADOS DE ARILO Y HETEROARILO 1,2,3, TRISUBSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ELLO TALES COMO DIABETES HIPERGLICEMIA"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/14 A61K 31/506 ; A61P 3/10 A61K 31/513

71. **SOLICITANTE** ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN DIEGO ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. **APODERADO** ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 9 AGO. 2005

(55)

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05078853 00000000 Folios: 448
Fecha (AMD): 2005-08-09 16:55:46
Tramite : 811 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-08-05

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego California 92121, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: JONES, Robert, M.; SEMPLE, Graeme; FIORAVANTI, Beatriz; PEREIRA, Guilherme; CALDERON, Imelda; UY, Jane; DUVVURI, Kameshwari; CHOI, Jin Sun Karoline; XIONG, Yifeng y DAVE, Vibha. Dirección: 10937 Corte Luz del Sol, San Diego, CA 92130; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127; 8540 Costa Verde Blvd., #4344, San Diego, CA 92122; 11024 Caminito Alegra, San Diego, CA 92131; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131; 4068 Florida Street, #3, San Diego, CA 92104; 2301 The Woods Lane, Lexington, Kentucky 40502; 9926 Scripps Westview Way, #251, San Diego, CA 92131; 4711 Caminito Eva, San Diego, CA 92130 y 6188 Sunset Crest Way, San Diego, CA 92121. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267 Fecha: 14/01/04

Publicación Internacional No. WO 2004/065380 A1 Fecha: 05/08/04

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE ARILO Y HETEROARILO 1,2,3-TRISUBSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ELLO TALES COMO DIABETES E HIPERGLICEMIA"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/14 A61K31/506; A61K31/513 A61P3/10

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

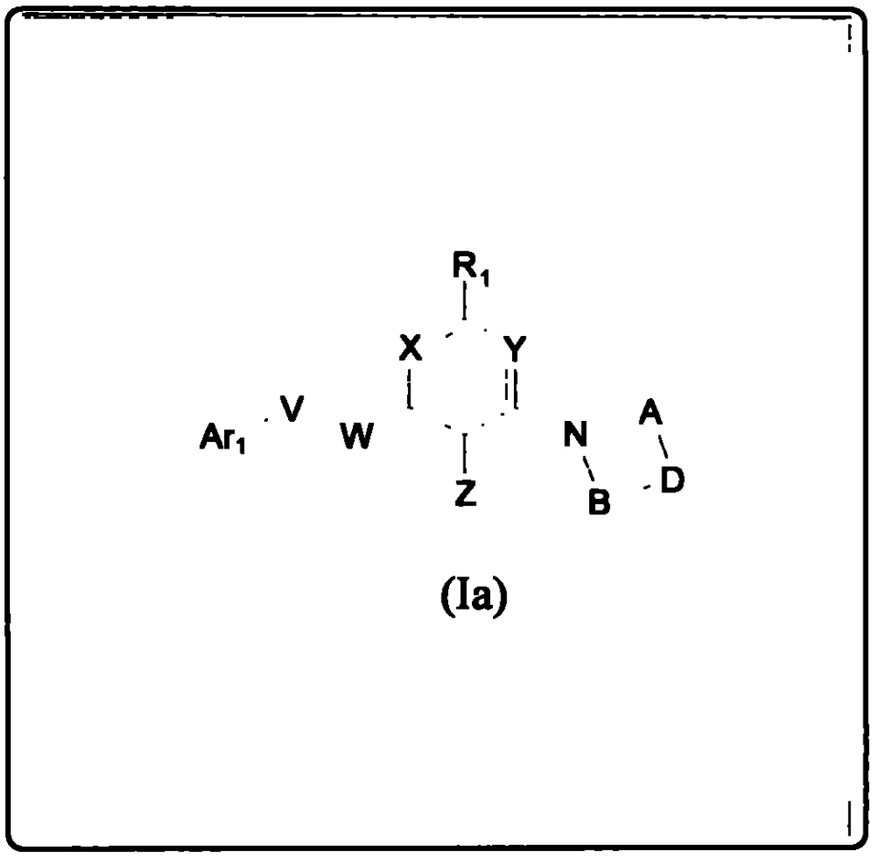
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US US	14/01/03 24/02/03	60/440,394 60/449,829
US US	06/03/03 14/05/03	60/453,390 60/470,875

⑨ Comprobante de Pago No. 05-56,993 **Fecha:** Agosto 1 de 2005

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y listado de secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(Ia)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05078457 00000000 Folios: 448
Fecha (AMD): 2005-08-09 16:55:46
Tramite : 411 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 56.993
FECHA : AGOSTO 1 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36588898	01/08/2005	5,340,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No 2004-11-22-617
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individual), (en blanco) documento también escrito en inglés y en español.

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 9 de septiembre de 2004, ante mí, Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público compareció personalmente Steven W Spector
[X] a quien conozco personalmente – O – [ ] me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento y reconoció ante mí que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo. ejecutó el instrumento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL , coloco mi firma y sello oficial.

COMO NOTARIO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL [illegible]

Cynthia Marie Mc Clure
Comisión # 1474399
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 4 de marzo de 2006

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

----------SECCION OPCIONAL ----------

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO
Poder NUMERO DE PAGINAS 2
FECHA DEL DOCUMENTO
9 de septiembre de 2004

Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma

SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

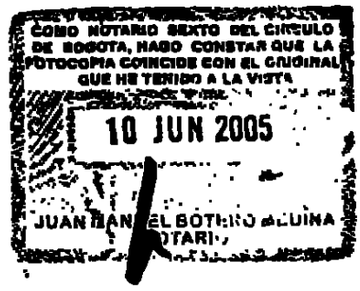
----------SECCION OPCIONAL ----------

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Aunque los estatutos no exigen que el Notario llene la información que aparece a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependen del documento.

☐ Individuo
☒ Funcionario(s) Corporativo
Vicepresidente Asesor General & Secretario
Cargo(s):
☐ Socio(s) ☐ Limitado ☐ General
☐ Apoderado
☐ Fiduciario
☐ Guardián/Conservador
☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:



Nombre de la Persona(s) o Entidad(es)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

Anita Escobar
COTEJA FIRMA ANTECEDENTE EL
DOCUMENTO DESCRIPTIVA
LEGALIZACIONES

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Cynthia Marie Mc Clure
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público, Estado de California

2004 NOV 23 P 12:34
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 24 de septiembre de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 210029
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Kevin Shelley
    Secretario de Estado
    POR: (firma: ilegible)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

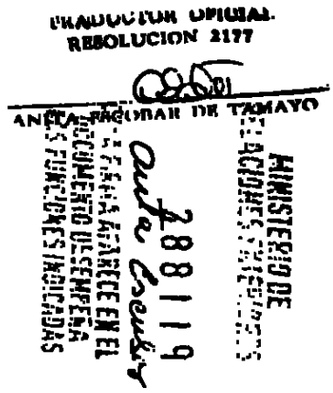
Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

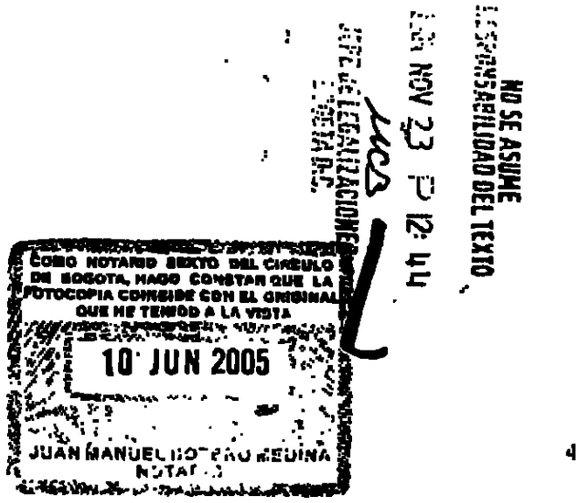
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLA

(Convención dé La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado
5. en Dover, Delaware 6. el dia 10 de noviembre, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0239565
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)
   Sello de la Oficina del Secretario de Estado
   Secretario de Estado





Delaware

El Primer Estado Página 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268 AUTENTICACION: 3468490

040811183 FECHA: 11-10-04

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

10 JUN 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIO DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
REGISTRADO 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

QUINTO CERTIFICADO DE INCORPORACION ENMENDADO Y EXPRESADO DE NUEVO DE ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

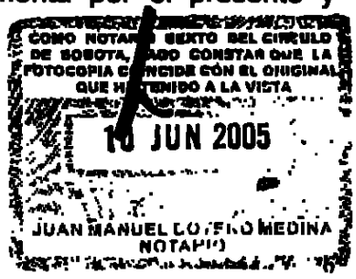
Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

1. El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. fue incorporada originalmente bajo el mismo nombre y el Certificado de Incorporación original de la corporación fue presentado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 14 de abril de 1997. El Certificado de Incorporación fue enmendado y expresado de nuevo el 26 de junio de 1997, el 26 de noviembre de 1999 y el 1 de agosto de 2000.

2 Según las Secciones 242 Y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo expresa de nuevo e integra y además enmienda las disposiciones del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de esta corporación.

3. El texto del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo según se enmienda o complementa por el presente y además se enmienda para que lea en su totalidad así:

ARTICULO I.



El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. (la "Corporación").

ARTICULO II.

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
Condado de New Castle

El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO III.

El objetivo de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para lo cual una corporación se pueda organizar bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

ARTICULO IV.

A. Esta Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comúnes" y "Acciones Privilegiadas". El número total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es Setenta y Cinco Millones (75.000.000) de acciones. Sesenta y Siete Millones Quinientos Mil (67.500.000) acciones las cuales serán Acciones

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. CONSTAR QUE LA COPIA QUE ANTECEDE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BETANCOURT MEDINA
NOTARIO

Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de $.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de $0.001 por acción.

B. El número de acciones autorizadas de las Acciones Comunes puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las Acciones Comunes entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de la Corporación.

C. Las Acciones Privilegiadas pueden ser emitidas de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, para fijar o alterar los derechos de los dividendos, la tasa de dividendos, los derechos de conversión, los derechos de votación, los derechos y términos de redención (incluyendo las provisiones del fondo de amortización), el precio o precios de redención, las preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Privilegiada y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas; o de cualquiera de ellas; y aumentar o reducir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie sea así reducido, las acciones que constituyen dicha reducción recuperarán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

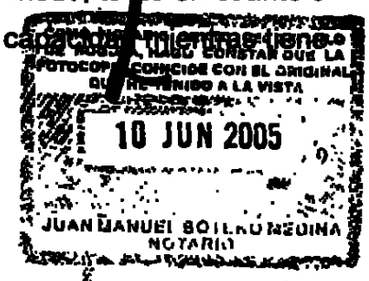
ARTICULO V.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENIDO A LA VISTA
1 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

La Compañía indemnizará, hasta donde sea permitido por la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, según la misma sea enmendada y complementada, a cualquiera y todas las personas que tenga el poder de indemnizar bajo dicha Sección de y contra cualquiera y todos los gastos, responsabilidades u otros asuntos a que hace referencia o cubiertos por dicha Sección. Dicha indemnización será obligatoria y no discriminatoria.

La Compañía anticipará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware todos los costos y gastos (incluyendo, sin limitación, los honorarios y gastos de apoderado) incurridos por cualquier director o funcionario dentro de los 15 días de presentación de los mismos a la Compañía, respecto de una o más acciones, pleitos o procedimientos, ya sea civiles, criminales, administrativos o investigativos, mientras la Compañía reciba del director o funcionario una garantía no asegurada para pagar de nuevo dichos gastos si fuese determinado finalmente que dicho director o funcionario no tiene derecho a ser indemnizado por la Compañía bajo la Ley General de Corporaciones de Delaware. Dicha obligación de anticipar costos y gastos será obligatoria y no discriminatoria e incluirá, sin limitación, costos y gastos incurridos para afirmar defensas afirmativas y contrareivindicaciones. Dicha garantía para pagar de nuevo puede, si fuese primero solicitado por escrito por parte del director o funcionario que aplique, estar en nombre de (en lugar de por) dicho director o funcionario, siempre y cuando que en dicho caso la Compañía tenga el derecho de aprobar a la parte que hace dicha garantía.

La indemnización y anticipo de gastos proporcionados por el presente no se considerará exclusivo de cualquier otro derecho al cual aquellos indemnizados o con derecho de anticipar gastos tengan derecho bajo cualquier estatuto, acuerdo, voto de accionistas o directores desinteresados o de otro modo, tanto en cuanto a acción de su carácter oficial y en cuanto a acción en otra capacidad mientras tiene



ese cargo y continuará en cuanto a la persona que ha dejado de ser un director, funcionario, empleado o agente y entrará en vigencia para el beneficio de los herederos, ejecutores y administradores de dicha persona.

ARTICULO VI.

A. Un director de la Corporación no será responsable personalmente ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de deber fiduciario como director, excepto por responsabilidad (i) por cualquier incumplimiento del deber de lealtad como director para con la Corporación o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones no de buena fe o que comprendan mala conducta intencional o una violación conocida de la ley, (iii) bajo la Sección 174 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director derivó un beneficio personal inadecuado. Si la Ley General de Corporaciones de Delaware se enmienda después de su aprobación por los accionistas de este Artículo para autorizar acción corporativa que además elimine o limite la obligación personal de los directores, entonces la obligación de un director se eliminará o limitará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware, según se enmiende.

B. Cualquier revocación o modificación de este Artículo VI únicamente será esperado y no afectará los derechos bajo este Artículo VI vigente en el momento de la supuesta ocurrencia de una acción u omisión para actuar que dé origen a la responsabilidad.

ARTICULO VII.

Para el manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación y en definición, limitación y regulación adicionales de los poderes de la

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

Corporación, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según sea el caso, se dispone además que:

A. El manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación será fijado en su Junta Directiva. El número de directores que constituirá toda la Junta Directiva será fijado por la Junta Directiva de la manera provista por los Estatutos.

B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación; y siempre y cuando además que ninguna enmienda o complemento a los Estatutos adoptados por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con ninguna enmienda o complemento así adoptado por los accionistas.

C. Los directores de la Corporación no tienen que ser elegidos por balota escrita a menos que los Estatutos así lo dispongan.

ARTICULO VIII.

Ninguna acción que haya que tomar o que pueda ser tomada en una asamblea anual o especial de accionistas de la Corporación puede ser tomada sin una asamblea, y el poder de los accionistas para consentir por escrito, sin una asamblea, en cuanto a la toma de una acción se niega específicamente.

4. Este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva de esta Corporación y se adopta

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA CORRESPONDE FIELMENTE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

debidamente de acuerdo con la Sección 242 y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido firmado por el Presidente, su funcionario autorizado, este día 11 de junio de 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Jack Lief
Cargo: Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN-2005
NOTARIO

Los abajo firmados,

Arena Pharmaceuticals, Inc. Organizada y existente bajo las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de America.

con domicilio en
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado
2 1 9 1 0 4

The undersigned,

Arena Pharmaceuticals, Inc. A Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United State of America.

domiciled at

6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 6bth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancelations total or partially waive registrations; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

SEP. 5

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COPIA NOTARIO SEATO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
10 JUN. 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by CYNTHIA MARIE MC CLURE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of CYNTHIA MARIE MC CLURE, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of September 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 210029*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

10 JUN 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY

APP-A (REV 1-03)

OSP 03 74700

CALIF RNIA ALL-PURPOSE A KN WLEDGMENT No. 5193

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

On Sept. 9 2004 (DATE) before me, Cynthia Marie McClure Notary Public (NAME, TITLE OF OFFICER - E.G., "JANE DOE, NOTARY PUBLIC")

personally appeared Steven W. Spector (NAME(S) OF SIGNER(S))

☒ personally known to me - OR - ☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Cynthia Marie McClure
SIGNATURE OF NOTARY

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Commission # 1474399
Notary Public - California
San Diego County
My comm. Expires Mar 4, 2006

OPTIONAL SECTION

CAPACITY CLAIMED BY SIGNER

Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

☐ INDIVIDUAL
☒ CORPORATE OFFICER(S) Vice President General Counsel & Secretary (TITLE(S))
☐ PARTNER(S) ☐ LIMITED ☐ GENERAL
☐ ATTORNEY-IN-FACT
☐ TRUSTEE(S)
☐ GUARDIAN/CONSERVATOR
☐ OTHER

COPIA NOTARIO SELLO DEL CIRCULO DE SALUD SAN DIEGO CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE SE ENCUENTRA EN LA VISTA
10 JUN 2005

SIGNER IS REPRESENTING:
NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(IES)
JUAN MANUEL ROTEIRO MEDINA
Alpharma Pharmaceuticals, Inc.

OPTIONAL SECTION

THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:

Though the data requested here is not required by law, it could prevent fraudulent reattachment of this form.

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT Power of Attorney
NUMBER OF PAGES 2 DATE OF DOCUMENT September 9, 2004
SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE none

©1992 NATIONAL NOTARY ASSOCIATION • 8236 Remmet Ave., P.O. Box 7184 • Canoga Park, CA 91309-7184

AB

19

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció
, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de , Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
, Condado de ,
Estado de , Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en ,
Estado de , con fecha ,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of (ss
County of
On this day of , 200 ,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
of
, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of ,United States
of America, domiciled at the City of
County of , State of
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of , United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
, State of , under date of
, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENGO A LA VISTA
JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified

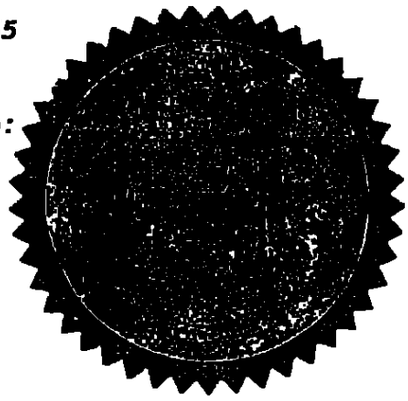
5. *at Dover, Delaware*

6. *the tenth day of November, A.D. 2004*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0239565*

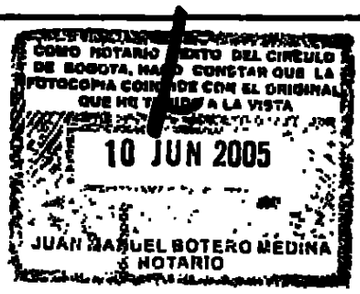
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

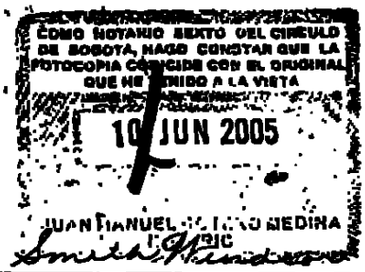


Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE ELEVENTH DAY OF JUNE, A.D. 2002, AT 4:30 O'CLOCK P.M.





Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2742268

040811183

AUTHENTICATION: 3468490

DATE: 11-10-04

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 04:30 PM 06/11/2002
020375475 – 2742268

FIFTH AMENDED AND RESTATED

CERTIFICATE OF INCORPORATION OF

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, hereby certifies as follows:

1. The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. was originally incorporated under the same name, and the original Certificate of Incorporation of the corporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on April 14, 1997. The Certificate of Incorporation was amended and restated on June 26, 1997, November 26, 1997, January 29, 1999, and August 1, 2000.

2. Pursuant to Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation restates and integrates and further amends the provisions of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation.

3. The text of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation as heretofore amended or supplemented is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE I.

The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. (the "Corporation").

ARTICLE II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
County of New Castle

The name of the Corporation's registered agent at said address is the Corporation Service Company.

ARTICLE III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of

...ULO
...GO CONSTAR QUE LA
...CIDE CON EL ORIGINAL
...TENIDO A LA VISTA
...JUN 2005
JUAN MANUEL ...MEDINA
NOTARIO

23

Delaware.

ARTICLE IV.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is Seventy Five Million (75,000,000) shares, Sixty-Seven Million Five Hundred Thousand (67,500,000) shares of which shall be Common Stock (the "Common Stock") and Seven Million, Five Hundred Thousand (7,500,000) shares of which shall be Preferred Stock (the "Preferred Stock"). The Preferred Stock shall have a par value of $.0001 per share and the Common Stock shall have a par value of $.0001 per share.

B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

C. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status which they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

ARTICLE V.

The Company shall, to the fullest extent permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, as the same may be amended and supplemented, indemnify any and all persons whom it shall have power to indemnify under said Section from and against any and all of the expenses, liabilities or other matters referred to in or covered by said Section. Such indemnification shall be mandatory and not discretionary.

The Company shall to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law advance all costs and expenses (including, without limitation, attorneys' fees and expenses) incurred by any director or officer within 15 days of the presentation of same to the Company, with respect to any one or more actions, suits or proceedings, whether civil, criminal, administrative or investigative, so long as the Company receives from the director or officer an unsecured undertaking to repay such expenses if it shall ultimately be determined that such director or officer is not entitled to be indemnified by the Company under the Delaware General Corporation Law. Such obligation to advance

10 JUN 2005

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

costs and expenses shall be mandatory, and not discretionary, and shall include, without limitation, costs and expenses incurred in asserting affirmative defenses, counterclaims and crossclaims. Such undertaking to repay may, if first requested in writing by the applicable director or officer, be on behalf of (rather than by) such director or officer, provided that in such case the Company shall have the right to approve the party making such undertaking.

The indemnification and advancement of expenses provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which those indemnified or entitled to advancement of expenses may be entitled under any by-law, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director, officer, employee or agent and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

ARTICLE VI.

A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall only be prospective and shall not effect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any action or omission to act giving rise to liability.

ARTICLE VII.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by the Board of Directors in the manner provided in the Bylaws.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BUTRON MEDINA
NOTARIO

B. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the affirmative vote of the holders of a majority of the voting power of all of the then outstanding shares of the capital stock of the Corporation; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.

C. The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

ARTICLE VIII

No action required to be taken or which may be taken at any annual or special meeting of stockholders of the Corporation may be taken without a meeting, and the power of stockholders to consent in writing, without a meeting, to the taking of any action is specifically denied.

4. This Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation and duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: _____
Name: Jack Lief
Title: President and Chief Executive Officer

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL SOTELO MEDINA
NOTARIO

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	0507 8853	No de Folio
		No de Unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Contiene Orte Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

27

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 79-92 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D401/14 C07D401/04 C07D413/14 C07D403/14 C07D405/14
C07D417/14 A61K31/506 A61K31/513 A61P3/10

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato, WPI Dato, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 2004/000819 A (BAILEY ANDREW; PATEL ANIL (GB); THOM STEPHEN (GB); PAIRAUDEAU GARRY () 31 de Diciembre de 2003 (2003-12-31) reivindicación 7	1
P,X	WO 2004/000843 A (BAILEY ANDREW; PATEL ANIL (GB); THOM STEPHEN (GB); PAIRAUDEAU GARRY () 31 de Diciembre de 2003 (2003-12-31) ejemplos 9i-9iii, 20i-20iii	1
P,X	WO 03/077656 A (PREUSS ANDREA; CIBA SC HOLDING AG (CH); HAAP WOLFGANG (DE); MEHLIN AN) 25 de Septiembre de 2003 (2003-09-25) reivindicación 26	1

-/-

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
21 de Junio de 2004	06.08.2004

Nombre y dirección de correo de la ISA	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Wörth, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
E	WO 2004/029204 A (HAGMANN WILLIAM K; LI BING (US); KOPKA IHOR E (US); MERCK & CO INC (U) 8 de Abril de 2004 (2004-04-08) reivindicaciones 1, 2	1
A	NORMAN M.H.: "Relaciones estructura-actividad de una serie de derivados de pirrolo(3,2-d)pirimidina y compuestos relacionados como antagonistas del receptor del neuropéptido Y5" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 43, No. 22, 2000, páginas 4288-4312, XP002285195 figura 1	1-100
X	ejemplo 72	1
A	US 6 187 777 B1 (NORMAN MARK HENRY Y COL) 13 de Febrero de 2001 (2001-02-13) reivindicación 1	1-100
X	ejemplos 185C, 186A, 187C	1
A	WO 02/06274 A (AMERICAN HOME PROD) 24 de Enero de 2002 (2002-01-24) reivindicaciones 1, 14, 21	1-100
A	US 6 414 002 B1 (DEVASTHALE PRATIK Y COL) 2 de Julio de 2002 (2002-07-02) reivindicación 1	1-100
A	EP 0 940 387 A (TOKYO TANABE CO) 8 de Septiembre de 1999 (1999-09-08) reivindicación 1	1-100
A	EP 0 801 059 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 15 de Octubre de 1997 (1997-10-15) reivindicación 1	1-100
X	WO 03/002544 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO; WROBLESKI STEPHEN T (US); HENDERSON IAN (US)) 9 de Enero de 2003 (2003-01-09) reivindicaciones 1, 13, 31	1
X	DE 23 41 925 A (THOMAE GMBH DR K) 6 de Marzo de 1975 (1975-03-06) reivindicación 1; RN 56035-91-7	1
X	US 5 849 759 A (ZHAO ZUCHUN Y COL) 15 de Diciembre de 1998 (1998-12-15) esquema de reacción 3, compuestos de fórmulas (17) y (18); RN 192696-51-8; RN 192696-52-9	1
X	WO 01/62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 de Agosto de 2001 (2001-08-30) reivindicaciones 24-31	1

-/-

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/098864 A (HOFFMANN LA ROCHE) 12 de Diciembre de 2002 (2002-12-12) reivindicaciones 1, 7	1
X	EP 0 556 889 A (DUPHAR INT RES) 25 de Agosto de 1993 (1993-08-25) reivindicación 7	1
X	WO 01/49677 A (BANG ANDERSEN BENNY; ROTTLAENDER MARIO (DK); ANDERSEN KIM (DK); KEHLE) 12 de Julio de 2001 (2001-07-12) reivindicaciones 1, 4, 6, 7	1
X	DE 28 31 850 A (BASF AG) 7 de Febrero de 1980 (1980-02-07) reivindicación 1; ejemplo 7	1
X	EP 0 667 343 A (SANDOZ AG; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 16 de Agosto de 1995 (1995-08-16) ejemplo 1.19	1
X	SU 938 559 A (VSESOYUZNYJ NI KHIM FARMATSEVT) 30 de Noviembre de 1993 (1993-11-30) reivindicación 1	1
X	WO 01/27107 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO; AHMAD SALEEM (US); ATWAL KARNAIL S (US); NEI) 19 de Abril de 2001 (2001-04-19) reivindicaciones 1, 12, 22, 24	1
X	WO 96/36613 A (NIPPON SODA CO; UEDA AKIYOSHI (JP); MIYAZAWA YASUYUKI (JP); SATO DAIS) 21 de Noviembre de 1996 (1996-11-21) reivindicación 1; tablas 1-3	1
X	WO 96/33994 A (NIPPON SODA CO; UEDA AKIYOSHI (JP); MIYAZAWA YASUYUKI (JP); SATO DAIS) 31 de Octubre de 1996 (1996-10-31) reivindicación 1; tablas 1-9	1
X	WO 97/26252 A (FMC CORP) 24 de Julio de 1997 (1997-07-24) reivindicación 1; ejemplo 67	1
X	WO 02/02549 A (KUMAGAI TOSHIHITO; KAMEO KAZUYA (JP); NAKAZATO ATSURO (JP); OKUBO TAK) 10 de Enero de 2002 (2002-01-10) reivindicación 1	1

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004000819 A	31-12-2003	WO 2004000819 A1	31-12-2003
WO 2004000843 A	31-12-2003	WO 2004000843 A1	31-12-2003
WO 03077656 A	25-09-2003	WO 03077656 A1	25-09-2003
WO 2004029204 A	08-04-2004	WO 2004029204 A2	08-04-2004
US 6187777 B1	13-02-2001	AU 747920 B2	30-05-2002
		AU 2659099 A	23-08-1999
		CA 2319275 A1	12-08-1999
		EP 1054887 A1	29-11-2000
		JP 2003502272 T	21-01-2003
		WO 9940091 A1	12-08-1999
		US 6583154 B1	24-06-2003
		ZA 9900967 A	06-08-1999
WO 0206274 A	24-01-2002	AU 2293202 A	30-01-2002
		WO 0206274 A1	24-01-2002
		US 2003027795 A1	06-02-2003
		US 2002028797 A1	07-03-2002
US 6414002 B1	02-07-2002	US 2003069275 A1	10-04-2003
		US 2003096846 A1	22-05-2003
		US 2003087935 A1	08-05-2003
		AU 7593500 A	24-04-2001
		BR 0014189 A	20-08-2002
		CA 2388452 A1	29-03-2001
		CN 1374955 T	16-10-2002
		EP 1218361 A1	03-07-2002
		HU 0204416 A2	28-04-2003
		JP 2003509503 T	11-03-2003
		NO 20021408 A	14-05-2002
		TR 200200732 T2	21-10-2002
		WO 0121602 A1	29-03-2001
		ZA 200200937 A	02-05-2003
EP 0940387 A	08-09-1999	AT 239694 T	15-05-2003
		AU 715216 B2	20-01-2000
		AU 7335896 A	15-05-1997
		DE 69628051 D1	12-06-2003
		DE 69628051 T2	26-02-2004
		EP 0940387 A1	08-09-1999
		NO 981858 A	24-06-1998
		US 6069176 A	30-05-2000
		CA 2235840 A1	01-05-1997
		CZ 9801265 A3	16-09-1998
		ES 2193266 T3	01-11-2003
		HU 9802318 A2	30-08-1999
		WO 9715549 A1	01-05-1997
EP 0801059 A	15-10-1997	AT 202559 T	15-07-2001
		AU 688165 B2	05-03-1998
		AU 3936695 A	19-06-1996
		BR 9509827 A	30-09-1997
		CZ 9701655 A3	12-11-1997
		DE 69521529 D1	02-08-2001
		DE 69521529 T2	11-10-2001

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0801059 A		DK 801059 T3	24-09-2001
		EP 0801059 A1	15-10-1997
		FI 972275 A	29-05-1997
		GR 3036148 T3	28-09-2001
		HK 1003886 A1	22-02-2002
		JP 3100165 B2	16-10-2000
		NO 972427 A	28-07-1997
		NZ 295749 A	27-05-1998
		PL 320461 A1	29-09-1997
		RO 118426 B1	30-05-2003
		RU 2137759 C1	20-09-1999
		SI 801059 T1	31-10-2001
		SK 65697 A3	14-01-1998
		US 5817689 A	06-10-1998
		CA 2206307 A1	06-06-1996
		CN 1174549 A ,B	25-02-1998
		CY 2247 A	04-07-2003
		ES 2159648 T3	16-10-2001
		HU 77308 A2	30-03-1998
		IL 116178 A	26-07-2000
		WO 9616938 A1	06-06-1996
		PT 801059 T	30-10-2001
		ZA 9510130 A	11-06-1996
WO 03002544 A	09-01-2003	CA 2451128 A1	09-01-2003
		EP 1406875 A1	14-04-2004
		WO 03002544 A1	09-01-2003
		US 2003139435 A1	24-07-2003
DE 2341925 A	06-03-1975	DE 2341925 A1	06-03-1975
		AT 340933 B	10-01-1978
		AT 607974 A	15-05-1977
		AU 7249074 A	19-02-1976
		BE 818990 A1	19-02-1975
		BG 25647 A3	10-11-1978
		CA 1043789 A1	05-12-1978
		CS 187420 B2	31-01-1979
		DD 116831 A5	12-12-1975
		DK 441574 A	28-04-1975
		ES 429366 A1	16-10-1976
		FI 243674 A	21-02-1975
		FR 2241305 A1	21-03-1975
		GB 1449100 A	08-09-1976
		HU 170230 B	28-04-1977
		IE 40392 B1	23-05-1979
		IL 45492 A	31-05-1977
		JP 50049288 A	01-05-1975
		NL 7411047 A	24-02-1975
		NO 742712 A ,B,	17-03-1975
		PH 11890 A	29-08-1978
		PL 93115 B1	30-05-1977
		RO 65649 A1	30-08-1981
		SE 7410539 A	21-02-1975
		US 3975384 A	17-08-1976
		ZA 7405305 A	28-04-1976
US 5849759 A	15-12-1998	AT 215371 T	15-04-2002
		AU 700894 B2	14-01-1999

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5849759 A		AU 1395697 A	03-07-1997
		CA 2239508 A1	19-06-1997
		CN 1209062 A ,B	24-02-1999
		CZ 9801776 A3	16-09-1998
		DE 69620443 D1	08-05-2002
		DE 69620443 T2	28-11-2002
		DK 865281 T3	29-07-2002
		EP 0865281 A1	23-09-1998
		ES 2175179 T3	16-11-2002
		HK 1018208 A1	13-02-2004
		HU 9904066 A2	28-03-2000
		WO 9721437 A1	19-06-1997
		IL 124537 A	21-04-2002
		JP 2000502082 T	22-02-2000
		NO 982606 A	10-08-1998
		NZ 325449 A	28-01-2000
		PL 327169 A1	23-11-1998
		PT 865281 T	30-09-2002
		SK 74698 A3	02-12-1998
		ZA 9610315 A	17-06-1997
WO 0162233 A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
		BR 0108611 A	06-05-2003
		CA 2398274 A1	30-08-2001
		CN 1438890 T	27-08-2003
		CZ 20023199 A3	14-05-2003
		WO 0162233 A2	30-08-2001
		EP 1261327 A2	04-12-2002
		HU 0300029 A2	28-05-2003
		JP 2003523380 T	05-08-2003
		NO 20024006 A	22-08-2002
		NZ 520241 A	28-05-2004
		US 2001027196 A1	04-10-2001
		ZA 200206077 A	30-10-2003
WO 02098864 A	12-12-2002	BR 0210102 A	08-06-2004
		CA 2448602 A1	12-12-2002
		WO 02098864 A1	12-12-2002
		EP 1397351 A1	17-03-2004
		US 2003060466 A1	27-03-2003
EP 0556889 A	25-08-1993	CA 2089534 A1	19-08-1993
		EP 0556889 A1	25-08-1993
		JP 6025201 A	01-02-1994
		US 5463050 A	31-10-1995
WO 0149677 A	12-07-2001	AT 261958 T	15-04-2004
		AU 2152001 A	16-07-2001
		AU 2351701 A	16-07-2001
		BG 106961 A	30-04-2003
		BR 0016951 A	25-02-2003
		CA 2395867 A1	12-07-2001
		CN 1437596 T	20-08-2003
		DE 60009154 D1	22-04-2004
		WO 0149677 A1	12-07-2001
		WO 0149681 A1	12-07-2001
		EP 1246815 A1	09-10-2002
		EP 1246819 A1	09-10-2002

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0149677 A		HU 0203645 A2	28-02-2003
		JP 2003519223 T	17-06-2003
		JP 2003519227 T	17-06-2003
		NO 20023149 A	28-06-2002
		NZ 519692 A	28-05-2004
		PL 355540 A1	04-05-2004
		SK 11062002 A3	03-12-2002
		TR 200201684 T2	21-10-2002
		US 2003083336 A1	01-05-2003
		US 2003040639 A1	27-02-2003
		ZA 200204970 A	26-01-2004
DE 2831850 A	07-02-1980	DE 2831850 A1	07-02-1980
		AT 4421 T	15-08-1983
		CA 1135705 A1	16-11-1982
		DE 2966048 D1	15-09-1983
		EP 0008367 A1	05-03-1980
		ES 482591 A1	01-04-1980
		JP 55017382 A	06-02-1980
		US 4288449 A	08-09-1981
		ZA 7903667 A	30-07-1980
EP 0667343 A	16-08-1995	BR 9500069 A	17-10-1995
		CA 2139888 A1	19-07-1995
		CN 1108652 A	20-09-1995
		CZ 9500064 A3	18-10-1995
		EP 0667343 A1	16-08-1995
		GB 2289275 A	15-11-1995
		HU 69054 A2	28-08-1995
		JP 7224046 A	22-08-1995
		PL 306730 A1	24-07-1995
		SG 64382 A1	27-04-1999
		SK 2995 A3	09-08-1995
		TR 28254 A	20-03-1996
		US 5547919 A	20-08-1996
		ZA 9500225 A	12-07-1996
SU 938559 A	30-11-1993	SU 938559 A1	30-11-1993
WO 0127107 A	19-04-2001	AU 7859600 A	23-04-2001
		BR 0014725 A	17-06-2003
		CA 2388813 A1	19-04-2001
		CN 1468232 T	14-01-2004
		EP 1224183 A2	24-07-2002
		HU 0300195 A2	28-07-2003
		JP 2003527331 T	16-09-2003
		NO 20021717 A	10-06-2002
		TR 200201014 T2	21-01-2003
		WO 0127107 A2	19-04-2001
WO 9636613 A	21-11-1996	WO 9636613 A1	21-11-1996
WO 9633994 A	31-10-1996	WO 9633994 A1	31-10-1996
WO 9726252 A	24-07-1997	US H2007 H1	04-12-2001
		AU 1580997 A	11-08-1997
		WO 9726252 A1	24-07-1997

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/001267

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0202549 A	10-01-2002	AU 6943701 A	14-01-2002
		BR 0112166 A	02-09-2003
		CA 2412287 A1	10-01-2002
		CN 1439001 T	27-08-2003
		CZ 20024229 A3	18-06-2003
		EP 1299378 A1	09-04-2003
		HU 0301165 A2	28-08-2003
		WO 0202549 A1	10-01-2002
		JP 2004502685 T	29-01-2004
		NO 20026125 A	04-02-2003
		SK 132003 A3	05-08-2003
		US 2004034061 A1	19-02-2004
		ZA 200210041 A	11-12-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/001267

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 79-92 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

REVISED VERSION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/001267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 C07D401/04 C07D413/14 C07D403/14 C07D405/14
C07D417/14 A61K31/506 A61K31/513 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/000819 A (BAILEY ANDREW ; PATEL ANIL (GB); THOM STEPHEN (GB); PAIRAUDEAU GARRY () 31 December 2003 (2003-12-31) claim 7	1
P,X	WO 2004/000843 A (BAILEY ANDREW ; PATEL ANIL (GB); THOM STEPHEN (GB); PAIRAUDEAU GARRY () 31 December 2003 (2003-12-31) examples 9i-9iii,20i-20iii	1
P,X	WO 03/077656 A (PREUSS ANDREA ; CIBA SC HOLDING AG (CH); HAAP WOLFGANG (DE); MEHLIN AN) 25 September 2003 (2003-09-25) claim 26	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June 2004	06. 08. 2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Wörth, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/001267

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/029204 A (HAGMANN WILLIAM K ; LI BING (US); KOPKA IHOR E (US); MERCK & CO INC (U) 8 April 2004 (2004-04-08) claims 1,2	1
A	NORMAN M.H.: "Structure-activity relationships of a series of pyrrolo(3,2-d)pyrimidine derivatives and related compounds as neuropeptide Y5 receptor antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 22, 2000, pages 4288-4312, XP002285195 figure 1	1-100
X	example 72	1
A	US 6 187 777 B1 (NORMAN MARK HENRY ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) claim 1	1-100
X	examples 185C,186A,187C	1
A	WO 02/06274 A (AMERICAN HOME PROD) 24 January 2002 (2002-01-24) claims 1,14,21	1-100
A	US 6 414 002 B1 (DEVASTHALE PRATIK ET AL) 2 July 2002 (2002-07-02) claim 1	1-100
A	EP 0 940 387 A (TOKYO TANABE CO) 8 September 1999 (1999-09-08) claim 1	1-100
A	EP 0 801 059 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 15 October 1997 (1997-10-15) claim 1	1-100
X	WO 03/002544 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; WROBLESKI STEPHEN T (US); HENDERSON IAN (US)) 9 January 2003 (2003-01-09) claims 1,13,31	1
X	DE 23 41 925 A (THOMAE GMBH DR K) 6 March 1975 (1975-03-06) claim 1; RN 56035-91-7	1
X	US 5 849 759 A (ZHAO ZUCHUN ET AL) 15 December 1998 (1998-12-15) reaction scheme 3, compounds of formulae (17) and (18); RN 192696-51-8; RN 192696-52-9	1
X	WO 01/62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) claims 24-31	1

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/001267

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/098864 A (HOFFMANN LA ROCHE) 12 December 2002 (2002-12-12) claims 1,7	1
X	EP 0 556 889 A (DUPHAR INT RES) 25 August 1993 (1993-08-25) claim 7	1
X	WO 01/49677 A (BANG ANDERSEN BENNY ; ROTTLAENDER MARIO (DK); ANDERSEN KIM (DK); KEHLE) 12 July 2001 (2001-07-12) claims 1,4,6,7	1
X	DE 28 31 850 A (BASF AG) 7 February 1980 (1980-02-07) claim 1; example 7	1
X	EP 0 667 343 A (SANDOZ AG ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 16 August 1995 (1995-08-16) example 1.19	1
X	SU 938 559 A (VSESOYUZNYJ NI KHIM FARMATSEVT) 30 November 1993 (1993-11-30) claim 1	1
X	WO 01/27107 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; AHMAD SALEEM (US); ATWAL KARNAIL S (US); NEI) 19 April 2001 (2001-04-19) claims 1,12,22,24	1
X	WO 96/36613 A (NIPPON SODA CO ; UEDA AKIYOSHI (JP); MIYAZAWA YASUYUKI (JP); SATO DAIS) 21 November 1996 (1996-11-21) claim 1; tables 1-3	1
X	WO 96/33994 A (NIPPON SODA CO ; UEDA AKIYOSHI (JP); MIYAZAWA YASUYUKI (JP); SATO DAIS) 31 October 1996 (1996-10-31) claim 1; tables 1-9	1
X	WO 97/26252 A (FMC CORP) 24 July 1997 (1997-07-24) claim 1; example 67	1
X	WO 02/02549 A (KUMAGAI TOSHIHITO ; KAMEO KAZUYA (JP); NAKAZATO ATSURO (JP); OKUBO TAK) 10 January 2002 (2002-01-10) claim 1	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/001267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004000819 A	31-12-2003	WO 2004000819 A1	31-12-2003
WO 2004000843 A	31-12-2003	WO 2004000843 A1	31-12-2003
WO 03077656 A	25-09-2003	WO 03077656 A1	25-09-2003
WO 2004029204 A	08-04-2004	WO 2004029204 A2	08-04-2004
US 6187777 B1	13-02-2001	AU 747920 B2	30-05-2002
		AU 2659099 A	23-08-1999
		CA 2319275 A1	12-08-1999
		EP 1054887 A1	29-11-2000
		JP 2003502272 T	21-01-2003
		WO 9940091 A1	12-08-1999
		US 6583154 B1	24-06-2003
		ZA 9900967 A	06-08-1999
WO 0206274 A	24-01-2002	AU 2293202 A	30-01-2002
		WO 0206274 A1	24-01-2002
		US 2003027795 A1	06-02-2003
		US 2002028797 A1	07-03-2002
US 6414002 B1	02-07-2002	US 2003069275 A1	10-04-2003
		US 2003096846 A1	22-05-2003
		US 2003087935 A1	08-05-2003
		AU 7593500 A	24-04-2001
		BR 0014189 A	20-08-2002
		CA 2388452 A1	29-03-2001
		CN 1374955 T	16-10-2002
		EP 1218361 A1	03-07-2002
		HU 0204416 A2	28-04-2003
		JP 2003509503 T	11-03-2003
		NO 20021408 A	14-05-2002
		TR 200200732 T2	21-10-2002
		WO 0121602 A1	29-03-2001
		ZA 200200937 A	02-05-2003
EP 0940387 A	08-09-1999	AT 239694 T	15-05-2003
		AU 715216 B2	20-01-2000
		AU 7335896 A	15-05-1997
		DE 69628051 D1	12-06-2003
		DE 69628051 T2	26-02-2004
		EP 0940387 A1	08-09-1999
		NO 981858 A	24-06-1998
		US 6069176 A	30-05-2000
		CA 2235840 A1	01-05-1997
		CZ 9801265 A3	16-09-1998
		ES 2193266 T3	01-11-2003
		HU 9802318 A2	30-08-1999
		WO 9715549 A1	01-05-1997
EP 0801059 A	15-10-1997	AT 202559 T	15-07-2001
		AU 688165 B2	05-03-1998
		AU 3936695 A	19-06-1996
		BR 9509827 A	30-09-1997
		CZ 9701655 A3	12-11-1997
		DE 69521529 D1	02-08-2001
		DE 69521529 T2	11-10-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/001267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0801059 A		DK	801059 T3	24-09-2001
		EP	0801059 A1	15-10-1997
		FI	972275 A	29-05-1997
		GR	3036148 T3	28-09-2001
		HK	1003886 A1	22-02-2002
		JP	3100165 B2	16-10-2000
		NO	972427 A	28-07-1997
		NZ	295749 A	27-05-1998
		PL	320461 A1	29-09-1997
		RO	118426 B1	30-05-2003
		RU	2137759 C1	20-09-1999
		SI	801059 T1	31-10-2001
		SK	65697 A3	14-01-1998
		US	5817689 A	06-10-1998
		CA	2206307 A1	06-06-1996
		CN	1174549 A ,B	25-02-1998
		CY	2247 A	04-07-2003
		ES	2159648 T3	16-10-2001
		HU	77308 A2	30-03-1998
		IL	116178 A	26-07-2000
		WO	9616938 A1	06-06-1996
		PT	801059 T	30-10-2001
		ZA	9510130 A	11-06-1996
WO 03002544 A	09-01-2003	CA	2451128 A1	09-01-2003
		EP	1406875 A1	14-04-2004
		WO	03002544 A1	09-01-2003
		US	2003139435 A1	24-07-2003
DE 2341925 A	06-03-1975	DE	2341925 A1	06-03-1975
		AT	340933 B	10-01-1978
		AT	607974 A	15-05-1977
		AU	7249074 A	19-02-1976
		BE	818998 A1	19-02-1975
		BG	25647 A3	10-11-1978
		CA	1043789 A1	05-12-1978
		CS	187428 B2	31-01-1979
		DD	116831 A5	12-12-1975
		DK	441574 A	28-04-1975
		ES	429366 A1	16-10-1976
		FI	243674 A	21-02-1975
		FR	2241305 A1	21-03-1975
		GB	1449100 A	08-09-1976
		HU	170230 B	28-04-1977
		IE	40392 B1	23-05-1979
		IL	45492 A	31-05-1977
		JP	50049288 A	01-05-1975
		NL	7411047 A	24-02-1975
		NO	742712 A ,B,	17-03-1975
		PH	11890 A	29-08-1978
		PL	93115 B1	30-05-1977
		RO	65649 A1	30-08-1981
		SE	7410539 A	21-02-1975
		US	3975384 A	17-08-1976
		ZA	7405305 A	28-04-1976
US 5849759 A	15-12-1998	AT	215371 T	15-04-2002
		AU	700894 B2	14-01-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/001267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5849759 A		AU 1395697 A	03-07-1997
		CA 2239508 A1	19-06-1997
		CN 1209062 A ,B	24-02-1999
		CZ 9801776 A3	16-09-1998
		DE 69620443 D1	08-05-2002
		DE 69620443 T2	28-11-2002
		DK 865281 T3	29-07-2002
		EP 0865281 A1	23-09-1998
		ES 2175179 T3	16-11-2002
		HK 1018208 A1	13-02-2004
		HU 9904066 A2	28-03-2000
		WO 9721437 A1	19-06-1997
		IL 124537 A	21-04-2002
		JP 2000502082 T	22-02-2000
		NO 982606 A	10-08-1998
		NZ 325449 A	28-01-2000
		PL 327169 A1	23-11-1998
		PT 865281 T	30-09-2002
		SK 74698 A3	02-12-1998
		ZA 9610315 A	17-06-1997
WO 0162233 A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
		BR 0108611 A	06-05-2003
		CA 2398274 A1	30-08-2001
		CN 1438890 T	27-08-2003
		CZ 20023199 A3	14-05-2003
		WO 0162233 A2	30-08-2001
		EP 1261327 A2	04-12-2002
		HU 0300029 A2	28-05-2003
		JP 2003523380 T	05-08-2003
		NO 20024006 A	22-08-2002
		NZ 520241 A	28-05-2004
		US 2001027196 A1	04-10-2001
		ZA 200206077 A	30-10-2003
WO 02098864 A	12-12-2002	BR 0210102 A	08-06-2004
		CA 2448602 A1	12-12-2002
		WO 02098864 A1	12-12-2002
		EP 1397351 A1	17-03-2004
		US 2003060466 A1	27-03-2003
EP 0556889 A	25-08-1993	CA 2089534 A1	19-08-1993
		EP 0556889 A1	25-08-1993
		JP 6025201 A	01-02-1994
		US 5463050 A	31-10-1995
WO 0149677 A	12-07-2001	AT 261958 T	15-04-2004
		AU 2152001 A	16-07-2001
		AU 2351701 A	16-07-2001
		BG 106961 A	30-04-2003
		BR 0016951 A	25-02-2003
		CA 2395867 A1	12-07-2001
		CN 1437596 T	20-08-2003
		DE 60009154 D1	22-04-2004
		WO 0149677 A1	12-07-2001
		WO 0149681 A1	12-07-2001
		EP 1246815 A1	09-10-2002
		EP 1246819 A1	09-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/001267

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0149677	A		HU	0203645 A2	28-02-2003
			JP	2003519223 T	17-06-2003
			JP	2003519227 T	17-06-2003
			NO	20023149 A	28-06-2002
			NZ	519692 A	28-05-2004
			PL	355540 A1	04-05-2004
			SK	11062002 A3	03-12-2002
			TR	200201684 T2	21-10-2002
			US	2003083336 A1	01-05-2003
			US	2003040639 A1	27-02-2003
			ZA	200204970 A	26-01-2004
DE 2831850	A	07-02-1980	DE	2831850 A1	07-02-1980
			AT	4421 T	15-08-1983
			CA	1135705 A1	16-11-1982
			DE	2966048 D1	15-09-1983
			EP	0008367 A1	05-03-1980
			ES	482591 A1	01-04-1980
			JP	55017382 A	06-02-1980
			US	4288449 A	08-09-1981
			ZA	7903667 A	30-07-1980
EP 0667343	A	16-08-1995	BR	9500069 A	17-10-1995
			CA	2139888 A1	19-07-1995
			CN	1108652 A	20-09-1995
			CZ	9500064 A3	18-10-1995
			EP	0667343 A1	16-08-1995
			GB	2289275 A	15-11-1995
			HU	69054 A2	28-08-1995
			JP	7224046 A	22-08-1995
			PL	306730 A1	24-07-1995
			SG	64382 A1	27-04-1999
			SK	2995 A3	09-08-1995
			TR	28254 A	20-03-1996
			US	5547919 A	20-08-1996
			ZA	9500225 A	12-07-1996
SU 938559	A	30-11-1993	SU	938559 A1	30-11-1993
WO 0127107	A	19-04-2001	AU	7859600 A	23-04-2001
			BR	0014725 A	17-06-2003
			CA	2388813 A1	19-04-2001
			CN	1468232 T	14-01-2004
			EP	1224183 A2	24-07-2002
			HU	0300195 A2	28-07-2003
			JP	2003527331 T	16-09-2003
			NO	20021717 A	10-06-2002
			TR	200201014 T2	21-01-2003
			WO	0127107 A2	19-04-2001
WO 9636613	A	21-11-1996	WO	9636613 A1	21-11-1996
WO 9633994	A	31-10-1996	WO	9633994 A1	31-10-1996
WO 9726252	A	24-07-1997	US	H2007 H1	04-12-2001
			AU	1580997 A	11-08-1997
			WO	9726252 A1	24-07-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/001267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202549 A	10-01-2002	AU 6943701 A	14-01-2002
		BR 0112166 A	02-09-2003
		CA 2412287 A1	10-01-2002
		CN 1439001 T	27-08-2003
		CZ 20024229 A3	18-06-2003
		EP 1299378 A1	09-04-2003
		HU 0301165 A2	28-08-2003
		WO 0202549 A1	10-01-2002
		JP 2004502685 T	29-01-2004
		NO 20026125 A	04-02-2003
		SK 132003 A3	05-08-2003
		US 2004034061 A1	19-02-2004
		ZA 200210041 A	11-12-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
5 de Agosto de 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/065380 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 401/14, 401/04, 413/14, 403/14, 405/14, 417/14, A61K 31/513, A61P 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/001267

(22) Fecha de Registro Internacional: 14 de Enero de 2004 (14.01.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/440,394	14 de Enero de 2003 (14.01.2003)	US
60/449,829	24 de Febrero de 2003 (24.02.2003)	US
60/453,390	6 de Marzo de 2003 (06.03.2003)	US
60/470,875	14 de Mayo de 2003 (14.05.2003)	US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ARENA PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121-3223 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): JONES, Robert, M. [GB/US]; 10937 Corte luz del Sol, San Diego, CA 92130 (US). SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 8540 Costa Verde Blvd., #4344, San Diego, CA 92122 (US). PEREIRA, Guilherme [BR/US]; 11024 Caminito Alegra, San Diego, CA 92131 (US). CALDERON, Imelda [MX/US]; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131 (US). UY, Jane [US/US]; 4068 Florida Street, #3, San Diego, CA 92104 (US). DUVVURI, Kameshwari [IN/US]; 2301 The Woods Lane, Lexington, Kentucky 40502 (US). CHOI, Jin Sun Karoline [US/US]; 9926 Scripps Westview Way, #251, San Diego, CA 92131 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 4711 Caminito Eva, San Diego, CA 92130 (US). DAVE, Vibha [US/US]; 6188 Sunset Crest Way, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agentes: SPRUCE, Lyle, W. y col.; Arena Pharmaceuticals, Inc., 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121-3223 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

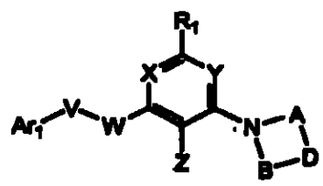
Publicada:
— *con reporte de búsqueda internacional*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional revisado: 21 de Octubre de 2004

(15) Información acerca de la Corrección:
ver Gaceta PCT No. 43/2004 del 21 de Octubre de 2004, Sección II

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE ARILO Y HETEROARILO 1,2,3-TRISUBSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ELLO TALES COMO DIABETES E HIPERGLICEMIA



(Ia)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a ciertos derivados de arilo y heteroarilo 1,2,3-trisubstituidos de la Fórmula (Ia) que son moduladores del metabolismo. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de trastornos metabólicos y complicaciones de los mismos, tales como, diabetes y obesidad.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/065380 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/14, 401/04, 413/14, 403/14, 405/14, 417/14, A61K 31/513, A61P 3/10

(21) International Application Number: PCT/US2004/001267

(22) International Filing Date: 14 January 2004 (14.01.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/440,394	14 January 2003 (14.01.2003)	US
60/449,839	24 February 2003 (24.02.2003)	US
60/453,390	6 March 2003 (06.03.2003)	US
60/470,875	14 May 2003 (14.05.2003)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ARENA PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121-3223 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): JONES, Robert, M. [GB/US]; 10937 Corte luz del Sol, San Diego, CA 92130 (US). SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 8540 Costa Verde Blvd., #4344, San Diego, CA 92122 (US). PEREIRA, Guilherme [BR/US]; 11024 Caminito Alegre, San Diego, CA 92131 (US). CALDERON, Imelda [MX/US]; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131 (US). UY, Jane [US/US]; 4068 Florida Street, #3, San Diego, CA 92104 (US). DUVVURI, Kameshwari [IN/US]; 2301 The Woods Lane, Lexington, Kentucky 40502 (US). CHOI, Jin Sun Karolina [US/US]; 9926 Scripps Westview Way, #251, San Diego, CA 92131 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 4711 Caminito Eva, San Diego, CA 92130 (US). DAVE, Vibha [US/US]; 6188 Sunset Crest Way, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: SPRUCE, Lyle, W. et al.; Arena Pharmaceuticals, Inc., 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121-3223 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

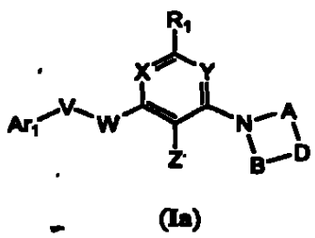
(88) Date of publication of the revised international search report: 21 October 2004

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 43/2004 of 21 October 2004, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/065380 A1

(54) Title: 1,2,3-TRISUBSTITUTED ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE PRPPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO SUCH AS DIABETES AND HYPERGLYCEMIA



(Ia)

(57) Abstract: The present invention relates to certain 1,2,3-trisubstituted aryl and heteroaryl derivatives of Formula (Ia) that are modulators of metabolism. Accordingly, compounds of the present invention are useful in the prophylaxis or treatment of metabolic disorders and complications thereof, such as, diabetes and obesity.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)
	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14.01.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14.01.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D401/14, C07D401/04, C07D413/14, C07D403/14, C07D405/14, C07D417/14, A61K31/506, A61K31/513,

Solicitante

ARENA PHARMACEUTICALS INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I — Bases de la opinión
- ☒ Casilla No. II — Prioridad
- ☒ Casilla No. III — No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla No. IV — Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V — Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☒ Casilla No. VI — Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII — Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No. VIII — Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA:	Funcionario Autorizado
Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Wörth, C Teléfono No. +49 89 2399-8726

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. **Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.**

   ☐ **Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).**

2. **Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:**

   a. tipo de material:

   ☐ **un listado de secuencia**
   ☐ **tabla(s) relacionada con el listado de secuencia**

   b. formato de material:

   ☐ **en formato escrito**
   ☐ **en formato legible por computador**

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ **contenido en la solicitud internacional según se registró.**
   ☐ **registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.**
   ☐ **proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..**

3. ☐ **Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.**

4. **Comentarios adicionales:**

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado:

   ☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43*bis*.1 y 66.7(a)).

   ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43*bis*.1 y 66.7(b))..

   Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43*bis*.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 79-92 con respecto a IA

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 79-92 con respecto a IA se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita	☐ no se ha proporcionado
	☐ no cumple con el estándar
el formato legible por computador	☐ no se ha proporcionado
	☐ no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43*bis*.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. **Declaración**

Novedad (N)	**Si:**	**Reivindicaciones**	79-100
	No:	**Reivindicaciones**	1-78
Nivel Inventivo (IS)	**Si:**	**Reivindicaciones**	1-100
	No:	**Reivindicaciones**	
Aplicabilidad Industrial (IA)	**Si:**	**Reivindicaciones**	1-78; 93-100
	No:	**Reivindicaciones**	

2. **Citaciones y explicaciones**

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. **Ciertos documentos publicados (Reglas 43*bis*.1 y 70.10)**
   y/o
2. **Descripciones no escritas (Reglas 43*bis*.1 y 70.9)**

ver forma 210

1. **Re Item I (Bases del reporte)**
Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2004/000819 A
D2: WO 2004/000843 A
D3: WO 03/077656 A
D4: WO 2004/029204 A
D5: NORMAN M.H.: "Structure-activity relationships of a series of pyrrolo(3,2-d)pyrimidine derivatives and related compounds as neuropeptide Y5 receptor antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 22, 2000, páginas 4288-4312, XP002285195
D6: US-B-6 187 7771
D7: WO 02/06274 A
D8: US-B-6 414 0021
D9: EP-A-0 940 387
D10: EP-A-0 801 059
D11: WO 03/002544 A
D12: DE 23 41 925 A
D13: US-A-5 849 759
D14: WO 01/62233 A
D15: WO 02/098864 A
D16: EP-A-0 556 889
D17: WO 01/49677 A
D18: DE 28 31 850 A
D19: EP-A-0 667 343
D20: SU 938 559 A
D21: WO 01/27107 A
D22: WO 96/36613 A
D23: WO 96/33994 A
D24: WO 97/26252 A
D25: WO 02/02549 A

Los documentos D1-D4 no contribuyen a la técnica previa dentro del significado de la Regla 64.1(b) PCT y no serán tomados en consideración.

3. **Re Item III (*No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial*)**

Las reivindicaciones 79-92 se relacionan con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

5. **Re Item V (*Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan tal declaración*)**

La presente solicitud se relaciona con fenilos, piridinas y pirimidinas trisustituidas, en donde un sustituyente en un heterociclo saturado que contiene N (ver reivindicaciones 1-77), útil en el tratamiento de desordenes metabólicos tales como obesidad y diabetes (ver reivindicaciones 78-100). Los compuestos revelados son molduladores del receptor RUP3.

5.1 Novedad (*Art. 33(2) PCT*)

El objeto de la reivindicación independiente 1 no es novedoso sobre los documentos D5, D6 y D11-D25 de la técnica previa en vista de los pasajes relevantes citados en el reporte de búsqueda internacional.

Los requerimientos de novedad no se cumplen.

Se invita al solicitante a establecer la novedad e identificar claramente una característica que proporcione novedad vias-á-vis la técnica previa.

El objeto de las reivindicaciones 79-100 presentes parece ser novedoso en vista de la actividad terapéutica.

5.2 Nivel Inventivo (Art. 33(3) PCT)

No se puede tomar una decisión final acerca del nivel inventivo de la presente solicitud hasta que las reivindicaciones hayan sido recibidas, las cuales satisfacen el Art. 33(2)PCT.

Sin embargo, se indican las siguientes observaciones con el fin de acelerar el procedimiento.

Los documentos D5 y D6 se consideran como el documento de la técnica previa más cercana, respectivamente. Estos documentos revelan derivados de pirrol(3,2-d)pirimidina útiles para el tratamiento de desordenes metabólicos tales como obesidad y diabetes, con base en la actividad antagonística de los receptores neuropéptidos Y5.

En vista de estos documentos, el problema a resolver se puede considerar como la provisión de compuestos adicionales que son útiles en el tratamiento de desordenes metabólicos.

La solución proporcionada consiste en compuestos según la reivindicación 1 caracterizados por una mitad central arilo o heteroarilo trisustituida.

El problema parece estar resuelto en vista de los datos proporcionados en la página 212 de la descripción.

La solución proporcionada parece involucrar un nivel inventivo porque ni D7 ni D8 relacionados con desordenes metabólicos, realmente sugiere una mitad central arilo o heteroarilo trisustituida según la reivindicación 1, para el tratamiento de desordenes metabólicos.

5.3 Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las reivindicaciones 79-92 presentes, acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

6. Re Item VI (*Ciertos documentos citados*)

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación *(día/mes/año)*	Fecha de presentación *(día/mes/año)*	Fecha de prioridad (reivindicación válida) *(día/mes/año)*
WO2004/000818[1)]	31.12.2003	23.06.2003	24.06.2002
WO2004/000843[2)]	31.12.2003	23.06.2003	24.06.2002
WO03/077656[3)]	25.09.2003	10.03.2003	15.03.2002
WO2004/029204[4)]	08.04.2004	23.09.2003	27.09.2002

1) Aunque WO2004/000818 no contribuye a la técnica previa dentro del significado de la Regla 64.1(b) PCT, parece revelar en la reivindicación 7 el objeto que se sobrepone con la presente reivindicación 1. No se ha hecho revisión en cuanto a si la prioridad de esta solicitud anterior ha sido válidamente reivindicada.

2) Aunque WO2004/000843 no contribuye a la técnica previa dentro del significado de la Regla 64.1(b) PCT, parece revelar en los ejemplos 9 y 20 el objeto que se sobrepone con la presente reivindicación 1. No se ha hecho revisión en cuanto a si la prioridad de esta solicitud anterior ha sido válidamente reivindicada.

3) Aunque WO03/077656 no contribuye a la técnica previa dentro del significado de la Regla 64.1(b) PCT, parece revelar en la reivindicación 26, el objeto que se sobrepone con la presente reivindicación 1. No se ha hecho revisión en cuanto a si la prioridad de esta solicitud anterior ha sido válidamente reivindicada.

4) Aunque WO2004/029204 no contribuye a la técnica previa dentro del significado de la Regla 64.1(b) PCT, parece revelar en las reivindicaciones 1 y 2, objeto que se sobrepone con la presente reivindicación 1. No se ha hecho revisión en cuanto a si la prioridad de esta solicitud anterior ha sido válidamente reivindicada.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/001267	14.01.2004	14.01.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/14, C07D401/04, C07D413/14, C07D403/14, C07D405/14, C07D417/14, A61K31/506, A61K31/513,

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Würth, C Telephone No. +49 89 2399-8726

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/001267

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was field, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ in written format

   ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in computer readable form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/001267

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

   ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

   Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/001267

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 79-92 with respect to IA

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 79-92 with respect to IA relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/001287

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	79-100
	No:	Claims	1-78
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-100
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-78; 93-100
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2004/001267

1. **Re Item I** ***(Basis of the report)***

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2004/000819 A
D2: WO 2004/000843 A
D3: WO 03/077656 A
D4: WO 2004/029204 A
D5: NORMAN M.H.: "Structure-activity relationships of a series of pyrrolo(3,2-d)pyrimidine derivatives and related compounds as neuropeptide Y5 receptor antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 22, 2000, pages 4288-4312, XP002285195
D6: US-B-6 187 7771
D7: WO 02/06274 A
D8: US-B-6 414 0021
D9: EP-A-0 940 387
D10: EP-A-0 801 059
D11: WO 03/002544 A
D12: DE 23 41 925 A
D13: US-A-5 849 759
D14: WO 01/62233 A
D15: WO 02/098864 A
D16: EP-A-0 556 889
D17: WO 01/49677 A
D18: DE 28 31 850 A
D19: EP-A-0 667 343
D20: SU 938 559 A
D21: WO 01/27107 A
D22: WO 96/36613 A
D23: WO 96/33994 A
D24: WO 97/26252 A
D25: WO 02/02549 A

Documents D1-D4 do not contribute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT and will not be taken into consideration.

3. **Re Item III** ***(Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability)***

Claims 79-92 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

5. **Re Item V** ***(Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement)***

The present application relates to trisubstituted phenyls, pyridines and pyrimidines, wherein one substituent is an N-containing saturated heterocycle (see claims 1-77), useful in the treatment of metabolic disorders such as obesity and diabetes (see claims 78-100). The disclosed compounds are modulators of the RUP3 receptor.

5.1 Novelty ***(Art. 33(2) PCT)***

The subject-matter of independent claim 1 is not novel over the prior art documents D5, D6 and D11-D25 in view of relevant passages cited in the international search report.

The requirements of novelty are not fulfilled.

The Applicant is invited to establish novelty and to clearly identify a novelty rendering technical feature vis-à-vis the prior art.

The subject-matter of claims 79-100 presently appear to be novel in view of the therapeutic activity.

5.2 Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Until claims have been received which satisfy Art. 33(2)PCT, a final decision on the inventive step of the present application cannot be taken.
However, the following observations are pointed out in order to expedite the procedure.
Documents D5 and D6 are considered as closest prior art document respectively. These documents disclose pyrrolo(3,2-d)pyrimidine derivatives useful for the

treatment of metabolic disorders such as obesity and diabetes based on an antagonistic activity against neuropeptide Y5 receptors.

In view of these documents, the problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds being useful in the treatment of metabolic disorders.

The solution provided consists in compounds according to claim 1 characterised by a central trisubstituted aryl or heteroaryl motif.

The problem appears to be solved in view of the data provided on page 212 of the specification.

The provided solution appears to involve an inventive step since neither D7 nor D8 relating to metabolic disorders fairly suggest a central trisubstituted aryl or heteroaryl motif according to claim 1 for the treatment of metabolic disorders.

5.3 Industrial applicability

For the assessment of the present claims 79-92 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

6. Re Item VI *(Certain documents cited)*

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
WO2004/000818[1)]	31.12.2003	23.06.2003	24.06.2002
WO2004/000843[2)]	31.12.2003	23.06.2003	24.06.2002
WO03/077656[3)]	25.09.2003	10.03.2003	15.03.2002
WO2004/029204[4)]	08.04.2004	23.09.2003	27.09.2002

[1]) Although WO2004/000818 does not contribute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT, it appears to disclose in claim 7 subject-matter which overlaps with present claim 1. No check has been made as to whether the priority of this prior application has been validly claimed.

[2]) Although WO2004/000843 does not contribute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT, it appears to disclose in examples 9 and 20 subject-matter which overlaps with present claim 1. No check has been made as to whether the priority of this prior application has been validly claimed.

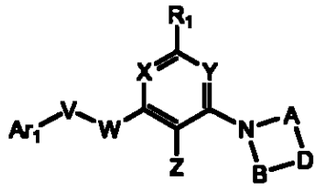
[3]) Although WO03/077656 does not contribute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT, it appears to disclose in claim 26 subject-matter which overlaps with present claim 1. No check has been made as to whether the priority of this prior application has been validly claimed.

[4]) Although WO2004/029204 does not contribute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT, it appears to disclose in claims 1 and 2 subject-matter which overlaps with present claim 1. No check has been made as to whether the priority of this prior application has been validly claimed.

DERIVADOS DE ARILO Y HETEROARILO 1,2,3-TRISUBSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ELLO TALES COMO DIABETES E HIPERGLICEMIA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a ciertos derivados de arilo y heteroarilo 1,2,3-trisubstituidos de la Fórmula (Ia) que son moduladores del metabolismo.



(Ia)

En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de trastornos metabólicos y complicaciones de los mismos, tales como diabetes y obesidad.

DERIVADOS DE ARILO Y HETEROARIL 1,2,3-TRISUBSTITUIDOS C M MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ELLO TALES COMO DIABETES E HIPERGLICEMIA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertos derivados de arilo y heteroarilo 1,2,3 trisubstituidos que son moduladores del metabolismo del glucosa. De esta manera los compuestos de la presente invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de trastornos metabólicos y complicaciones de los mismos tales como diabetes y obesidad.

Antecedentes de la Invención

La diabetes mellitus es una enfermedad seria que afecta a más de 100 millones de personas en el mundo. En los Estados Unidos existen más de 12 millones de diabéticos con 600,000 nuevos casos diagnosticados cada año.

La diabetes mellitus es un término de diagnóstico para un grupo de trastornos caracterizados por la homeostasis anormal de glucosa que resulta en azúcar elevada en la sangre. Existen muchos tipos de diabetes pero los dos más comunes son el Tipo I (también referido como diabetes mellitus dependiente de la insulina o IDDM) y de tipo II (también referida como diabetes mellitus no dependiente de la insulina o NIDDM).

La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es la misma, sin embargo cualquiera que tenga diabetes tiene dos cosas en común: sobreproducción de glucosa por el hígado, y poca o ninguna capacidad para mover la glucosa fuera de la sangre en las células en donde se convierte en el combustible principal del

cuerpo.

La gente que no tiene diabetes se apoya en la insulina, una hormona hecha en el páncreas, para mover la glucosa desde la sangre hacia las células del cuerpo. Sin embargo, las personas que tienen diabetes no producen insulina o no pueden usar eficientemente la insulina que producen, por lo tanto, no pueden mover la glucosa en sus células. La glucosa se acumula en la sangre creando una condición denominada hiperglicemia y con el tiempo puede provocar problemas serios de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos vasculares y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico caracterizado generalmente por hiperglicemia comprende alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos grasas y proteínas provocado por una secreción de insulina ausente o notablemente reducida y/o acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste de anormalidades en la vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinales y renales. Las anormalidades en el sistema nervioso autónomo y periférico también son parte del síndrome diabético.

Las personas con IDDM que representan alrededor de 5% hasta 10% de aquellos que tienen diabetes, no producen insulina y por lo tanto deben inyectarse insulina para mantener normales sus niveles de glucosa en la sangre. La IDDM se caracteriza por niveles bajos o indetectables de producción endógena de insulina provocada por la destrucción de células β que producen insulina del páncreas, la característica que más fácilmente diferencia a la IDDM de NIDDM. IDDM una vez denominada como diabetes de comienzo juvenil, ataca tanto a los jóvenes como a los adultos mayores por igual.

Aproximadamente del 90% al 95% de las personas con diabetes tiene el

Tipo II (o NIDDM). Los sujetos con NIDDM producen insulina, pero las células en sus cuerpos son resistentes a la insulina: las células no responden adecuadamente a la hormona entonces se acumula la glucosa en su sangre. La NIDDM se caracteriza por una disparidad relativa entre la producción endógena de insulina y los requerimientos de insulina, lo que conduce a niveles elevados de glucosa en la sangre. En contraste con IDDM, existe siempre alguna producción endógena de insulina en NIDDM; muchos pacientes con NIDDM tienen niveles de insulina en la sangre normales o aún elevados, mientras que otros pacientes con NIDDM tienen una producción inadecuada de insulina (Rotwein, R. et al. N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983)). La mayoría de las personas diagnosticadas con NIDDM tienen 30 años o mayores y la mitad de todos los nuevos casos tienen 55 años o mayores. Comparado con los blancos y los asiáticos, la NIDDM es más común entre los Americanos Indígenas, Afroamericanos, Latinos e Hispánicos. Además, el comienzo puede ser insidioso o aún clínicamente no evidente, haciendo el diagnóstico difícil.

La lesión patogénica primaria sobre NIDDM ha permanecido elusiva. Muchos han sugerido que la resistencia primaria a la insulina de los tejidos periféricos es el evento inicial. Estudios genéticos epidemiológicos han apoyado esta visión. Similarmente las anormalidades en la secreción de insulina se han argumentado como el defecto principal en NIDDM. Es probable que varios fenómenos sean contribuyentes importantes al proceso de la enfermedad (Rimoin, D.L., et al., Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3rd Ed. 1:1401-1402 (1996)).

Muchas personas con NIDDM tienen estilos de vida sedentarios y están obesos, pesan aproximadamente 20% más que el peso recomendado para su

altura y complexión. Adicionalmente, la obesidad se caracteriza por hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, una característica compartida con NIDDM, hipertensión y arteroesclerosis.

La obesidad y la diabetes están entre los problemas de salud humana más comunes en las sociedades industrializadas. En los países industrializados una parte de la población tiene al menos un 20% de sobrepeso. En los Estados Unidos el porcentaje de personas obesas se ha incrementado desde 25% al final de los años 70 hasta 33% al comienzo de los años 90. La obesidad es uno de los factores en riesgo más importantes para NIDDM. Las definiciones de obesidad difieren, pero en general un sujeto que pesa al menos 20% más que el peso recomendado para su altura y composición se considera obeso. El riesgo de desarrollar NIDDM se triplica en su sujetos con 30% de sobrepeso y tres cuartas partes de los que tienen NIDDM, tienen sobrepeso.

La obesidad que es el resultado de un desbalance entre la ingesta calórica y el gasto de energía, se correlaciona altamente con la resistencia a la insulina y la diabetes en animales experimentales y en humanos. Sin embargo, los mecanismo moleculares que están involucrados en los síndromes de diabetes y obesidad no están claros. Durante el desarrollo temprano de la obesidad, un incremento en la secreción de insulina balancea la resistencia a la insulina y protege a los pacientes de la hiperglicemia (Le Stunff, et al. Diabetes 43, 696-702 (1989)). Sin embargo, después de varias décadas la función de las células β se deteriora y la diabetes no dependiente de la insulina se desarrolla en alrededor del 20% de la población obesa (Pederson, P. Diab, Metab. Rev. 5, 505-509 (1989)) y (Brancati, F. L., et al., Arch. Intern. Med. 159, 957-963 (1999)). Dada esta elevada frecuencia en la sociedades modernas la obesidad se ha convertido así en el factor de riesgo líder

para NIDDM (Hill, J. O., et al., Science 280, 1371-1374 (1998)). Sin embargo, los factores que predisponen a una fracción de los pacientes a la alteración de la secreción de la insulina en respuesta a la acumulación de grasa permanecen desconocidos.

El que alguien se clasifique como obeso o con sobrepeso se determina generalmente sobre la base de su índice de masa corporal (BMI), que se calcula al dividir el peso corporal (Kg) por la altura al cuadrado (m^2). Así, las unidades de BMI son kg/m^2 y es posible calcular el intervalo de BMI asociado con una mortalidad mínima en cada década de la vida. El sobrepeso se define como un BMI en el intervalo de 25-30 kg/m^2 y la obesidad como un BMI mayor que 30 kg/m^2 (ver TABLA a continuación). Existen problemas con esta definición ya que no toma en cuenta la proporción de la masa corporal que es músculo con relación a la grasa (tejido adiposo). Para tener en cuenta esto, la obesidad también se puede definir sobre la base del contenido de grasa corporal mayor que 25% y 30% en hombres y mujeres respectivamente.

Clasificación del peso por el índice de masa corporal (BMI)

BMI	Clasificación
< 18.5	Bajo de peso
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Sobrepeso
30.0-34.9	Obesidad (clase I)
35.0-39.9	Obesidad (clase II)
>40	Obesidad extrema (clase III)

A medida de que se incrementa el BMI, existe un riesgo creciente de muerte a partir de una diversidad de causas que son independientes de otros

factores de riesgo. Las enfermedades más comunes con la obesidad son la enfermedad cardiovascular (particularmente hipertensión), diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), enfermedad de la vesícula biliar (particularmente cáncer) y enfermedades de la reproducción. La investigación ha demostrado que aún una reducción modesta en el peso corporal puede corresponder a una reducción importante en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria del corazón.

Los compuestos comercializados como agentes antiobesidad incluyen Orlistat (XENICAL ™) y Sibutramine. El Orlistat (un inhibidor de la lipasa) inhibe la absorción de grasas directamente y tiende a producir una alta incidencia de efectos secundarios desagradables (aunque relativamente inofensivos tales como la diarrea). La sibutramina (un inhibidor de la absorción de noradrenalina/5HT mezclado) puede incrementar la presión sanguínea y el ritmo cardiaco en algunos pacientes. Los inhibidores de la reabsorción/liberación de la serotonina, fenfluramina, (Pondimin™) y dexfenfluramina (Redux™) se ha reportado que disminuyen la ingesta alimenticia y el peso corporal por un periodo prolongado (más de 6 meses). Sin embargo, ambos productos se retiraron después de que los reportes de evidencia preliminar de anormalidades en las válvulas cardiacas se asociaron con su uso. De esta manera existe la necesidad de desarrollar un agente antiobesidad más seguro.

La obesidad incrementa considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares también. La insuficiencia coronaria, enfermedad ateromatosa e insuficiencia cardiaca están al frente de la complicación cardiovascular inducida por la obesidad. Se estima que si la población completa tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuirá en un 25% y

el riesgo de insuficiencia cardiaca y de accidentes vasculares cerebrales por 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en sujetos que tienen menos de 50 años de edad que tienen un 30% de sobrepeso. El paciente con diabetes encara una reducción de 30% en su expectativa de vida. Después de los 45 años, las personas con diabetes son tres veces más probables que las personas sin diabetes en tener enfermedades cardiacas importantes y hasta 5 veces más probable de tener un infarto. Estos hallazgos enfatizan las interrelaciones entre los factores de riesgo para NIDDM y la enfermedad cardiaca coronaria y el valor potencial de un método integrado para la prevención de estas condiciones con base en la prevención de estas condiciones para la prevención de la obesidad (Perry, I. J. et al., BMJ310, 560-564 (1995)).

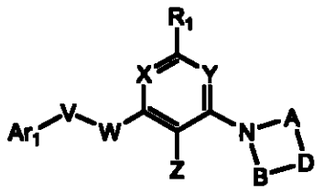
La diabetes también ha estado implicada en el desarrollo de enfermedad de riñón, enfermedades de los ojos y problemas del sistema nervioso. La enfermedad del riñón también denominada nefropatía, sucede cuando se daña el "mecanismo de filtro" del riñón y la proteína fuga hacia la orina en cantidades excesivas y eventualmente falla el riñón. La diabetes también es la causa líder de daño a la retina en la parte posterior de ojo e incrementa el riesgo de cataratas y glaucoma. Finalmente, la diabetes se asocia con daños a los nervios especialmente en las piernas y pies lo cual interfiere con la capacidad para registrar el dolor y contribuye a la infección seria. Al tomarse en conjunto las complicaciones de la diabetes son algunas de las causas principales de muerte en la nación.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se dirige a compuestos que se enlazan y modulan a la actividad de GPCR referido en la presente como RUP3, y usos de los mismos. El término RUP3, como se usa en la presente, incluye las secuencias humanas

que se encuentran en número de acceso GeneBank XM_066873, variantes alélicas que se presentan naturalmente, ortólogos de mamíferos y mutantes recombinantes de los mismos. Un humano preferido RUP3 para su uso en la separación por exclusión y prueba de los compuestos de la invención se suministra en la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 1 y la secuencia correspondiente de aminoácidos en SEQ ID NO: 2.

Un aspecto de la presente invención abarca derivados de arilo y heteroarilo 1,2,3-tri substituido como se muestra en la Fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

A y B son independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente substituido con 1 hasta 4 grupos metilo;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_2R_3 o N-R_2;

V se selecciona del grupo que consiste de alquileno C_{1-3}, etinileno y heteroalquileno C_{1-2} en donde cada uno son opcionalmente substituidos con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V está ausente;

W es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o W está ausente;

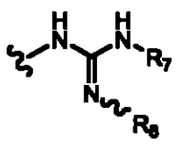
X es N o CR_5;

Y es N o CR_6;

Z se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4},

alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-2}, dialquilamino C_{2-4}, carbo-alcoxi-C_{1-8}-, carboxamida, carboxi, ciano, diacilamino C_{4-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, dialquilsulfonilamino C_{1-4}, formilo, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilcarboxamida C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, arilo, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, en donde alquilo C_{1-8} y acilo C_{1-5} son cada uno opcionalmente substituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo de consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-2}, dialquilamino C_{2-4}, carbo-alcoxi-C_{1-8}-, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

Z es un grupo de la Fórmula (A):



(A)

en donde:

R_7 es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6}; y R_8 es H, nitro o nitrilo;

Ar_1 es arilo o heteroarilo en donde cada uno es opcionalmente substituido con R_9-R_{13};

R_1 se selecciona del grupo que consiste de H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-}

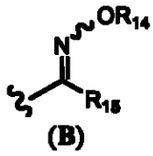
$_4$, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} e hidroxilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}-, dialquilcarboxamida C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; y en donde alquilo C_{1-8}, heteroarilo y fenilo son cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}-, cicloalquilo-C_{3-6}-alquileno-C_{1-3}-, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilamino-C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es -Ar_2-Ar_3 en donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi,

ciano, cicloalquilo C_{3-6}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de la Fórmula (B):

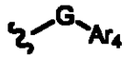


(B)

en donde:

R_{14} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6}; y R_{15} es F, Cl, Br o CN; o

R_2 es un grupo de la Fórmula (C):



(C)

en donde:

G es C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), $S(O)_2$; donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y

Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

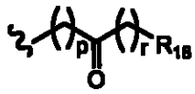
R_3 es H, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno o hidroxilo;

R_4 es H o alquilo C_{1-8};

R_5 y R_6 son independientemente H, alquilo C_{1-8} o halógeno;

R_9 se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico sulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, cicloalquilo-oxo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y en donde acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo son cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro y fenilo; o

R_9 es un grupo de Formula (D):



(D)

en donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-5}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y en donde el heteroarilo y fenilo son cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo; y

R_{10}-R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-5}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} juntos con Ar_1 forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros en donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido con halógeno.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico en un individuo que compre administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para controlar o reducir el aumento de peso en un individuo que comprende administrar

al individuo una cantidad terapéutica efectiva del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para modular el receptor RUP3, que comprenden poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para modular el receptor RUP3 en un individuo, que comprenden poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas modalidades el compuesto es un agonista. En algunas modalidades el compuesto es un agonista inverso.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para modular el receptor RUP3 en un individuo que comprenden poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención, en donde la modulación del receptor RUP3 es la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen métodos para modular el receptor RUP3 en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor RUP3 controla o reduce el aumento de peso del individuo.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen el uso de compuesto de la presente invención para producción de un medicamento para usarse profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen el uso de compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para usarse en el control o reducción del aumento de peso con individuo.

Un aspecto de la presente invención concierne a compuestos de la

presente invención, como se describe en la presente, para usarse en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

Un aspecto de la presente invención concierne a compuestos de la presente invención, como se describe en la presente, para usarse en métodos o profilaxis o tratamiento de un trastorno profiláctico del cuerpo humano o animal por terapia.

En algunas modalidades el trastorno metabólico es diabetes del tipo I tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X o síndrome metabólico.

Un aspecto de la presente invención concierne a métodos para producir composiciones farmacéuticas que comprenden mezclar al menos un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Breve Descripción de las Figuras

La figura 1A muestra el análisis RT-PCR de la expresión RUP3 en tejidos humanos. Un total de veintidós (22) tejidos humanos se analizan.

La figura 1B muestra el análisis de Dot-Blot para ADNc de la expresión RUP3 de tejidos humanos.

La figura 1C muestra el análisis de RUP3 por RT -PCR con isletas pancreáticas humanas aisladas de Langerhans.

La figura 1D muestra en análisis de la RUP3 de ADNc de origen de rata de RT-PCR.

La figura 2A muestra el anticuerpo anti-RUP3 policlonal preparados en conejos.

La figura 2B muestra la expresión de RUP3 en células β producidas por

insulina de isletas pancreáticas.

Las figuras 3A-3C muestran actividades funcionales de RUP3 in vitro.

La figura 4A muestra un inmunoprecipitado de ARN RUP3.

La figura 4B muestra el agonista RUP3, del compuesto B84, la producción de cAMP estimulada HIT, a un nivel comparable al que se expresa con la forscolina activadora de adenil ciclasa.

La figura 4C muestra el agonista RUP3 el compuesto B84, que estimula la secreción de insulina en células HIT expuestas a glucosa 15mM, a un nivel comparable al que se aprecia con la forscolina activadora de la adenil ciclasa.

La figura 4D muestra dos compuestos RUP3, los compuestos A48 y A51 (a una concentración de 10 μM), y la liberación de insulina dependiente de la glucosa aumentada en comparación con el control.

La figura 5A muestra los efectos in vivo de una agonista RUP3 (compuesto B70) en la homeostasis de glucosa en ratones y específicamente el efecto de un agonista RUP3 en una manera dependiente de dosis en la reducción de glucosa sanguínea después de la prueba inmunogénica de glucosa.

La figura 5B muestra la respuesta aguda de ratones db a un agonista RUP3 y Ex-4. La figura 5B muestra el compuesto B70 y Ex/4 que reduce significativamente los niveles de glucosa en comparación con el control de vehículo.

La figura 6 muestra un esquema representativo para la síntesis de los compuestos de la presente invención.

Definiciones

La literatura científica que ha evolucionado alrededor de los receptores ha adoptado un número de términos para referirse a ligandos que tienen varios

efectos en los receptores. Para claridad y consistencia, las siguientes definiciones se usaran a través de este documento de patente.

AGONISTAS Significa porciones que activan la respuesta intracelular cuando se unen al receptor, o aumentan la unión GTP a membranas.

ABREVIATURAS DE AMINIOÁCIDO usadas en la presente se establecen en la Tabla 1:

TABLA 1		
ALANINA	ALA	A
ARGININA	ARG	R
ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPARTICO	ASP	D
CISTEINA	CYS	C
ÁCIDO GLUTAMICO	GLU	E
GLUTAMINA	GLN	Q
GLICINA	GLY	G
HISTIDINA	HIS	H
ISOLEUCINA	ILE	I
LEUCINA	LEU	L
LISINA	LYS	K
METIONINA	MET	M
FENILALANINA	PHE	F
PROLINA	PRO	P
SERINA	SER	S
TREONINA	THR	T
TRIPTOFAN	TRP	W
TIROSINA	TYR	Y
VALINA	VAL	V

GRUPO QUÍMICO, PORCIÓN O RADICAL:

El término "acilo C_{1-5}" significa un radical alquilo enlazado a un carbonilo en donde la definición de alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente; algunos ejemplos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, *iso*-butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, y similares.

El término "aciloxi C_{1-5}" significa un radical acilo enlazado a un átomo de oxígeno en donde acilo tiene la misma definición como se describe en la presente;

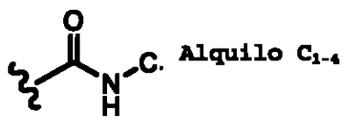
algunos ejemplos incluyen acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi y similares.

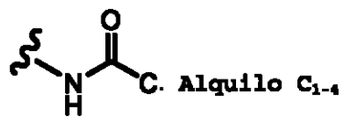
El término "alquenilo C_{2-6}" significa un radical que contiene 2 hasta 6 carbonos en donde al menos un enlace doble carbono-carbono está presente, algunas modalidades son de 2 hasta 4 carbonos, algunas modalidades son de 2 hasta 3 carbonos, y algunas modalidades tienen 2 carbonos. Ambos isómeros *E* y *Z* se abarcan por el término "alquenilo." Adicionalmente, el término "alquenilo" incluye di- y tri-alquenilos. De conformidad, si más que un enlace doble esta presente entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o unas mezclas de *E* y *Z*. Ejemplos de un alquenilo incluyen vinil, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexanilo, 2,4-hexadienilo y similares.

El término "alcoxi C_{1-4}" como se usa en la presente significa un radical alquilo, como se describe en la presente, enlazado directamente a un átomo de oxígeno. Ejemplo incluye metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi y similares.

El término "alquilo C_{1-8}" significa un radical de carbono recto o ramificado que contiene 1 hasta 8 carbonos, algunas modalidades son 1 hasta 6 carbonos, algunas modalidades son 1 hasta 3 carbonos, y algunas modalidades son 1 o 2 carbonos. Ejemplos de un alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, amilo, t-amilo, n-pentilo y similares.

El término "alquilcarboxamido C_{1-4}" significa un grupo alquilo sencillo enlazado a una amida, en donde alquilo tiene la misma definición como se encuentra en la presente. El alquilcarboxamido C_{1-5} se puede representar por lo siguiente:



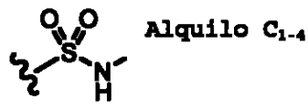


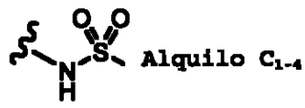
Ejemplos incluyen *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-(*iso*-propil)carboxamida y similares.

El término "alquileno C_1-C_3" se refiere a un grupo de carbono divalente recto, tal como, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$.

El término "alquilsulfinilo C_{1-4}" significa un radical alquilo enlazado a un radical sulfóxido de la fórmula: -S(O)- en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Ejemplos incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo y similares.

El término "alquilsulfonamida C_{1-4}" se refiere a los grupos





El término "alquilsulfonilo C_{1-4}" significa un radical alquilo enlazado a un radical sulfona de la fórmula: $-S(O)_2-$ en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

El término "alquiltio C_{1-4}" significa un radical alquilo enlazado a un sulfuro de la fórmula: -S- en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Ejemplos incluyen metilsulfanilo (esto es, CH_3S-), etilsulfanilo, isopropilsulfanilo y similares.

El término "alquiltiocarboxamida C_{1-4}" significa un tioamida de la siguiente fórmula:





El término "alquiltioureilo C_{1-4}" significa el grupo de la fórmula: -NC(S)N- en donde uno son ambos de los nitrógenos que están substituidos con el mismo o diferente grupo alquilo y alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Ejemplos de un alquiltioureilo incluyen, $CH_3NHC(O)NH$-, $NH_2C(O)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NCH_3$-, . $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$-, y similares.

El término "alquilureilo C_{1-4}" significa el grupo de la fórmula: -NC(O)N- en donde uno son ambos de los nitrógenos que están substituidos con el mismo o diferente grupo alquilo en donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Ejemplos de un alquilureilo incluyen, $CH_3NHC(O)NH$-, $NH_2C(O)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$-, y similares.

El término "alquinilo C_{2-6}" significa un radical que contiene 2 hasta 6 carbonos y al menos un triple enlace carbono-carbono, algunas modalidades son 2 hasta 4 carbonos, algunas modalidades son 2 hasta 3 carbonos, y algunas modalidades tienen 2 carbonos. Ejemplos de un alquinilo incluyen etinilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "alquinilo" incluye di- y tri-inos.

El término "amino" significa el grupo $-NH_2$.

El término "alquilamino C_{1-4}" significa un radical alquilo enlazado a un radical amino en donde el radical alquilo tiene el mismo significado como se

describe en la presente. Algunos ejemplos incluyen metilamino, etilamino, propilamino y similares.

El término "arilo" significa un anillo radical de aromático que contiene 6 hasta 10 carbonos en el anillo. Ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "arilalquilo" define un alquileno C_1-C_4, tal como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y similares, el cual está substituido adicionalmente con un grupo arilo. Ejemplos de un "arilalquilo" incluyen bencilo, fenetileno y similares.

El término "arilcarboxamido" significa un grupo de arilo sencillo enlazado a la amina de una amida, en donde arilo tiene la misma definición como se encuentra en la presente. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "arilureilo" significa el grupo -NC(O)N- donde uno de los nitrógenos son substituidos con un arilo.

El término "bencilo" significa el grupo $-CH_2C_6H_5$.

El término "carbo-C_{1-6}-alcoxi" se refiere a un éster de alquilo de un ácido carboxílico, en donde el grupo alquilo es C_{1-6}. Ejemplos incluyen carbometoxi, carboetoxi, carboisopropoxi y similares.

El término "carboxamida" se refiere al grupo $-CONH_2$.

El término "carboxi" o "carboxilo" significa el grupo $-CO_2H$; también se refiere a como un ácido carboxílico.

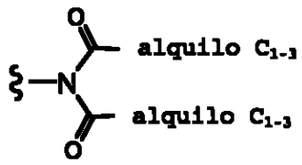
El término "ciano" significa el grupo –CN.

El término "cicloalquenilo C_{3-7}" significa un radical de anillo no aromático que contiene 3 hasta 6 carbonos en el anillo y al menos un enlace doble; algunas modalidades contienen 3 hasta 5 carbonos; algunas modalidades contienen 3 hasta 4 carbonos. Ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

El término "cicloalquilo C_{3-7}" significa un radical de anillo saturado que contiene 3 hasta 6 carbonos; algunas modalidades contienen 3 hasta 5 carbonos; algunas modalidades contienen 3 hasta 4 carbonos. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "cicloalquilo C_{3-6}- alquileno C_{1-3}" significa un radical de anillo saturado que contiene 3 hasta 6 carbonos enlazados a un alquileno C_{1-3} como se describe en la presente; algunas modalidades contienen 3 hasta 5 carbonos; algunas modalidades contienen 3 hasta 4 carbonos. Ejemplos incluyen ciclopropil-CH_2-, ciclopropil-CH_2CH_2-, ciclobutil-CH_2-, ciclopentil-CH_2-, ciclohexil-CH_2-, y similares.

El término "C_{4-8} diacilamino" significa un grupo amino enlazado con dos grupos acilo definidos en la presente en donde los grupos acilo pueden ser el mismo o diferente, tal como

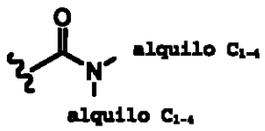


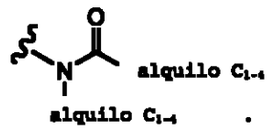
Los grupos dialquilamino representados incluyen diacetilamino, dipropionilamino, acetilpropionilamino y similares.

El término "dialquilamino C_{2-8}" significa un amino substituido con dos de los mismos o diferentes radicales alquilo en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Algunas modalidades son grupos dialquilamino C_{2-4}. Algunos ejemplos incluyen dimetilamino, metiletilamino, dietilamino y similares.

El término "dialquilcarboxamido C_{1-4}" o "dialquilcarboxamida C_{1-4}" significa dos radicales alquilo, que son el mismo o diferente, enlazado a un grupo amida, en

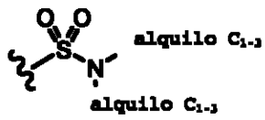
donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Un dialquilcarboxamido C_{1-4} se puede representar por los siguientes grupos:

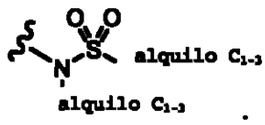




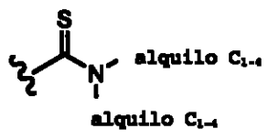
Ejemplos de una dialquilcarboxamida incluyen *N*,*N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida y similares.

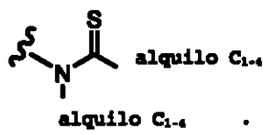
El término "dialquilsulfonamida C_{2-6}" se refiere a uno de los siguientes grupos mostrados abajo:





El término "dialquiltiocarboxamido C_{1-4}" o "dialquiltiocarboxamida C_{1-4}" significa dos radicales alquilo, que son el mismo o diferente, enlazados a un grupo tioamida, en donde alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Un dialquiltiocarboxamido C_{1-4} se puede representar por los siguientes grupos:





Ejemplos de un dialquiltiocarboxamida incluyen *N*,*N*-dimetiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

El término "dialquilsulfonilamino C_{1-4}" se refiere a un grupo amino enlazado con dos grupos alquilsulfonilo C_{1-4} como se describe en la presente.

El término "etinileno" se refiere al grupo de triple enlace carbono-carbono

como se representa abajo:



El término "formilo" se refiere al grupo –CHO.

El término "haloalcoxi C_{1-4}" significa un haloalquilo, como se describe en la presente, que esta directamente enlazado a un oxígeno para formar un diflúormetoxi, triflúormetoxi, 2,2,2-triflúoretoxi, pentaflúoretoxi y similares.

El término "haloalquilo C_{1-4}" significa un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde el alquilo está substituido con un halógeno hasta completamente substituido representado por la fórmula C_nF_{2n+1}; cuando más que un halógeno esta presente estos pueden ser los mismos o diferentes y seleccionarse de F, Cl, Br o I. Algunas modalidades son 1 hasta 3 carbonos. Ejemplos incluyen flúormetilo, diflúormetilo, triflúormetilo, clorodiflúormetilo, 2,2,2-triflúoretilo, pentaflúoretilo y similares.

El término "haloalquilcarboxamida C_{1-4}" significa un grupo alquilcarboxamida, definido en la presente, en donde el alquilo está substituido con un halógeno hasta completamente substituido representado por la fórmula C_nF_{2n+1} y "n" es 1, 2, 3 o 4. Cuando más que un halógeno esta presente este puede ser el mismo o diferente y seleccionado de F, Cl, Br o I. Ejemplos incluyen 2-flúoracetilo, 2,2-diflúoracetilo, 2,2,2-triflúoracetilo, 2-cloro-2,2-diflúoracetilo, 3,3,3-triflúorpropionilo, 2,2,3,3,3-pentaflúorpropionilo y similares.

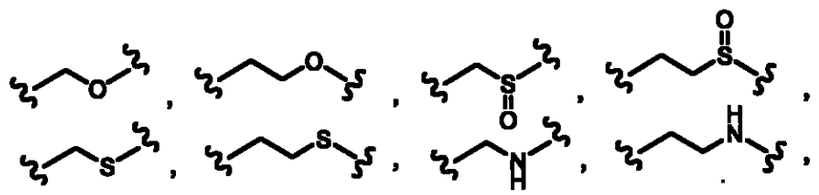
El término "haloalquilsulfinilo C_{1-4}" significa un radical haloalquilo enlazado a un sulfóxido de la fórmula: -S(O)- en donde el radical alquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Ejemplos incluyen triflúormetilsulfinilo, 2,2,2-triflúoretilsulfinilo, 2,2-diflúoretilsulfinilo y similares.

El término "haloalquilsulfonilo C_{1-4}" significa un haloalquilo enlazado a una sulfona de la fórmula: $-S(O)_2-$ en donde haloalquilo tiene la misma definición como se describe en la presente. Ejemplos incluyen triflúormetilsulfonilo, 2,2,2-triflúoretilsulfonilo, 2,2-diflúoretilsulfonilo y similares.

El término "haloalquiltio C_{1-4}" significa un alquiltio radical substituido con uno o más halógenos. Ejemplos incluyen triflúormetiltio, 1,1-diflúoretiltio, 2,2,2-triflúoretiltio y similares.

El término "halógeno" o "halo" significa un grupo fluor, cloro, bromo o yodo.

El término "heteroalquileno C_{1-2}" se refiere a un alquileno C_{1-2} enlazado a un heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), $S(O)_2$ y NH. Algunos ejemplos representados incluyen los grupos de la siguiente fórmula:



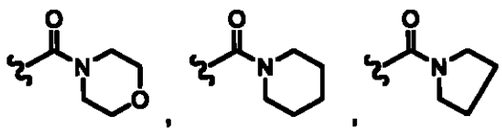
y similares

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático que puede ser un anillo sencillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados que contienen carbonos y al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de O, S y N. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxazol, benzotiazol, 1*H*-benzimidazol, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, 1H-imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1H-pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo, tetrazolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindolilo,

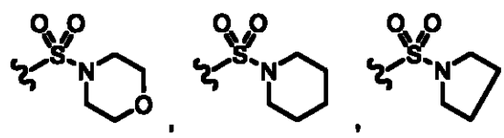
[1,2,3]tiadiazol-4-il y similares.

El término "heterocíclico" significa un anillo carbono no aromático (por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo como se describe en la presente) en donde uno, dos o tres carbonos en el anillo se reemplazan por un heteroátomo, tal como, O, S, N, en donde el N puede ser substituido opcionalmente con H, acilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4}, y átomos de carbono en el anillo substituidos opcionalmente con oxo o un tioxo, estos forman un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico es un anillo que contiene 3-, 4-, 5-, 6- o 7- miembros. Ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen pero no se limitan a aziridin-1-il, aziridin-2-il, azetidin-1-il, azetidin-2-il, azetidin-3-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, morfolin-4-il, piperzin-1-il, piperzin-4-il, pirrolidin-1-il, pirrolidin-3-il, [1,3]-dioxolan-2-il y similares. Ejemplos adicionales de grupos heterocíclico se muestran en las Tablas 2B, 2C, 2D, 2E, 2F y 2G, *infra*.

El término "heterociclicocarboxamido" significa un grupo heterocíclico con un anillo con nitrógeno donde el anillo con nitrógeno está enlazado directamente al carbonilo formando una amida. Ejemplos incluyen:


y similares

El término "heterocíclico sulfonilo" significa un grupo heterocíclico con un anillo con nitrógeno donde el anillo con nitrógeno está enlazado directamente a un grupo SO_2 formando una sulfonamida. Ejemplos incluyen:

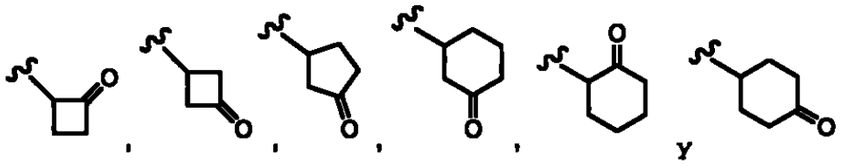

y similares

El término "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

El término "hidroxilamino" se refiere al grupo -NHOH.

El término "nitro" se refiere al grupo $-NO_2$.

El término "oxo-cicloalquilo C_{4-7}" se refiere a un cicloalquilo C_{4-7}, como se describe en la presente, en donde uno de los carbonos en el anillo esta remplazado con un carbonilo. Ejemplos de oxo-cicloalquilo C_{4-7} incluyen pero no se limitan a: 2-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclohexilo, y similares y representan las siguientes estructuras respectivamente:



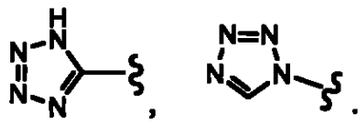
El término "perflúoralquilo" significa el grupo de la fórmula $-C_nF_{2n+1}$; diferencialmente establecido, un perflúoralquilo es un alquilo como se describe en la presente en donde el alquilo está completamente substituido con átomos de flúor y está por lo tanto considerando un subconjunto de haloalquilo. Ejemplos de perflúoralquilos incluyen CF_3, CF_2CF_3, $CF_2CF_2CF_3$, $CF(CF_3)_2$, $CF_2CF_2CF_2CF_3$, $CF_2CF(CF_3)_2$, $CF(CF_3)CF_2CF_3$ y similares.

El término "fenoxi" se refiere al grupo C_6H_5O-.

El término "fenilo" se refiere al grupo C_6H_5-.

El término"ácido sulfónico" se refiere al grupo $-SO_3H$.

El término "tetrazolilo" se refiere al heteroarilo de cinco miembros de la siguiente fórmula:



En algunas modalidades, el grupo tetrazolilo está substituido además en ya

sea la posición 1 o 5 respectivamente.

El término "tiol" significa el grupo –SH.

CODON significará una agrupación de tres nucleótidos (o equivalentes a nucleótidos) los cuales generalmente comprenden un nucleósido (adenosina (A), guanosina (G), citidina (C), uridina (U) y timidina (T)) acoplado a un grupo fosfato y el cual, cuando se traslada, codifica un aminoácido.

COMPOSICIÓN significará un material que comprende al menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo, y sin limitación, una Composición Farmacéutica es una Composición.

EFICACIA DE COMPUESTO significará una medida de la habilidad de un compuesto para inhibir o estimular la funcionalidad del receptor, al contrario de la afinidad de enlace del receptor.

RECEPTOR ACTIVADO CONSTITUTIVAMENTE significará un receptor sujeto a la activación del receptor constitutivo.

ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR CONSTITUTIVO significará la estabilización de un receptor en el estado activado por medio de lo diferente al enlace del receptor con este ligando de endógenos o un equivalente químico del mismo.

PONER EN CONTACTO o HACER CONTACTO significará conducir al menos dos porciones juntas, ya sea en un sistema in vitro o un sistema in vivo.

ENDOGENO significará un material que un mamífero produce naturalmente. ENDOGENO en referencia a, por ejemplo y sin limitación, el término "receptor" significará aquello que es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin limitación, un humano) o un virus.

En contraste, el término NO ENDOGENO en este contexto significará

aquello que no es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin limitación, un humano) o un virus. Por ejemplo, y sin limitación, un receptor el cual no está constitutivamente activo en su forma endógena, pero cuando se manipula, se vuelve constitutivamente activo, es más preferiblemente referido en la presente como un "receptor activado constitutivamente, no endógeno". Ambos términos se pueden utilizar para describir ambos sistemas "in vivo" e "in vitro". Por ejemplo, y sin una limitación, en un enfoque de separación por exclusión más amplio, el receptor endógeno o no endógeno puede ser con referencia a un sistema de separación por exclusión in vitro. Con un ejemplo adicional y sin limitación, donde el genoma de un mamífero se ha manipulado para incluir un receptor constitutivamente activado no endógeno, la separación por exclusión de un compuesto candidato por medio de un sistema in vivo es viable.

INDIVIDUAL como se usa en la presente se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente humanos.

INHIBIR o INHIBICIÓN, con relación al término "respuesta" significará que la respuesta se reduce o previene en presencia de un compuesto al contrario de en ausencia del compuesto.

AGONISTAS INVERSOS, significará porciones que enlazan la forma endógena del receptor o la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhiben la respuesta intracelular de línea base iniciada por la forma activa del receptor debajo del nivel base normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o reduce el enlace GTP a las membranas. Preferiblemente, la respuesta intracelular de línea base se inhibe en presencia del

agonista inverso por al menos 30%, más preferiblemente por al menos 50%, y aún más preferiblemente por al menos 75%, en comparación con la respuesta de línea base en ausencia del agonista inverso.

LIGANDO, significará una molécula endógena que se presenta naturalmente, específica para un receptor endógeno que se presenta naturalmente.

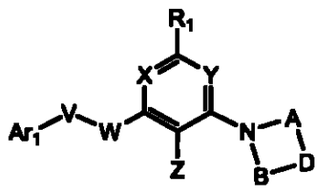
Como se usa en la presente, los términos MODULAR O MODULANTE significarán que se refiere a un incremento o reducción en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA significará una composición que comprende al menos un ingrediente activo, por ello la composición es acorde a la investigación para un resultado específico, eficaz en un mamífero (por ejemplo, y sin limitación, un humano). Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado con base en las necesidades de los técnicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Compuesto de la Presente Invención

Un aspecto de la presente invención corresponde a ciertos derivados de heteroarilo y arilo 1,2,3-trisubstituidos como se muestra en la Fórmula (Ia):



(Ia)

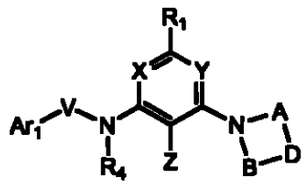
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en donde A,

B, D, V, W, X, Y, Z, Ar_1, y R_1 son como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

Aquí se aprecia que ciertas características de la invención, las cuales son, por claridad, descritas en el contexto de modalidades separadas, también pueden ser proporcionadas en combinación con una modalidad sencilla. A la inversa, varias características de la invención las cuales son, por brevedad, descritas en el contexto de una modalidad sencilla, se pueden también proporcionar separadamente o en cualquier sub-combinación adecuada.

Un aspecto de la presente invención abarca N-óxidos de derivados de heteroarilo y arilo 1,2,3-trisubstituido de la Fórmula (Ia).

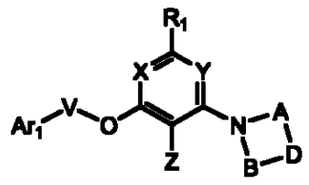
Un aspecto de la presente invención abarca derivados de heteroarilo y arilo 1,2,3-trisubstituidos como se muestra en la Fórmula (Ia) en donde W es NR_4 y los compuestos se pueden representar por la Fórmula (Ib) como se muestran abajo:



(Ib)

en donde cada variable en la Fórmula (Ib) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, R_4 es H. En algunas modalidades, R_4 es CH_3 o CH_2CH_3.

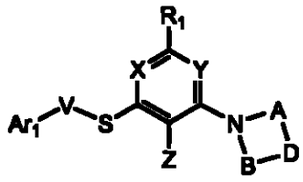
Un aspecto de la presente invención abarca derivados de heteroarilo y arilo 1,2,3-trisubstituidos como se muestra en la Fórmula (Ia) en donde W es O, (esto es, un átomo de oxígeno) y los compuestos se puede representar por la Fórmula (Ic) como se muestran abajo:



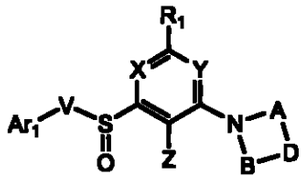
(Ic)

en donde cada variable en la Fórmula (Ic) tiene el mismo significado como se describe en la presente.

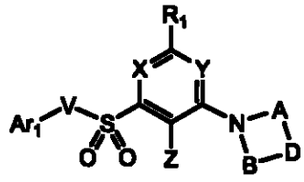
Un aspecto de la presente invención abarca derivados de heteroarilo y arilo 1,2,3-trisubstituidos como se muestra en la Fórmula (Ia) en donde W es S, S(O) o $S(O)_2$ y los compuestos se pueden representar por la Fórmula (Id), (Ie) y (If) respectivamente como se muestran abajo:



(Id)



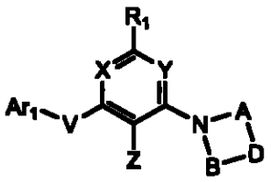
(Ie)



(If)

en donde cada variable en la Fórmula (Id), (Ie) y (If) tiene el mismo significado como se describe en la presente.

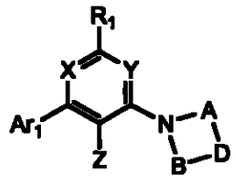
Un aspecto de la presente invención abarca derivados heteroarilo y arilo 1,2,3-trisubstituidos como se muestra en la Fórmula (Ia) en donde W está ausente y los compuestos se pueden representar por la Fórmula (Ig) como se muestran abajo:



(Ig)

en donde cada variable en la Fórmula (Ig) tiene el mismo significado como

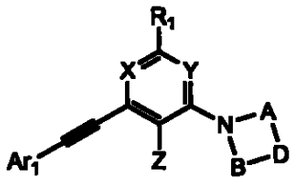
se describe en la presente. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son de la Fórmula (Ig) en donde V está ausente y de conformidad estos compuestos se pueden representar por la Fórmula (Ih) como se muestran abajo:



(Ih)

en donde cada variable en la Fórmula (Ih) tiene el mismo significado como se describe en la presente.

Un aspecto de la presente invención abarca derivados heteroarilo y arilo 1,2,3-trisubstituidos como se muestra en la Fórmula (Ia) en donde W está ausente y V es etinileno. Los compuestos se pueden representar por la Fórmula (Ii) como se muestran abajo:



(Ii)

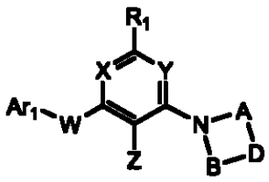
en donde cada variable en la Fórmula (Ii) tiene el mismo significado como se describe en la presente.

En algunas modalidades, V es alquileno C_{1-3} substituido opcionalmente con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4} y halógeno. En algunas modalidades, V es un grupo metileno (por ejemplo, $-CH_2-$). En algunas modalidades, V es un grupo etileno (esto es, $-CH_2CH_2-$). En algunas modalidades, V es un metileno y W es un átomo de

oxígeno. En algunas modalidades, V es metileno y W es un grupo NR_4. En algunas modalidades, V es metileno y W es un grupo NH. En algunas modalidades, V es etileno y W es un átomo de oxígeno. En algunas modalidades, V es etileno y W es un grupo NR_4. En algunas modalidades, V es etileno y W es un grupo NH.

En algunas modalidades, V es heteroalquileno C_{1-2} substituido opcionalmente con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4} y halógeno. En algunas modalidades, V es $-OCH_2CH_2-$. En algunas modalidades, V es $-OCH_2CH_2-$ y W es un átomo de oxígeno y se puede representar por la fórmula: $-OCH_2CH_2O-$. En algunas modalidades, V es $-OCH_2CH_2-$ y W es un grupo NH y se puede representar por la fórmula: $-OCH_2CH_2NH-$.

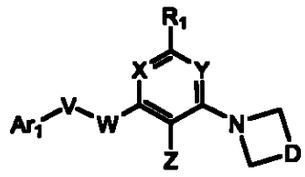
En algunas modalidades, V está ausente y se puede representar por la Fórmula (Ij) como se muestra abajo:



(Ij)

en donde cada variable en la Fórmula (Ij) tiene el mismo significado como se describe en la presente.

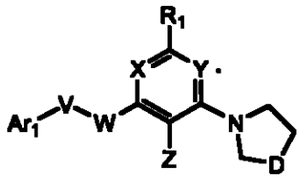
En algunas modalidades, A y B ambos son metileno en donde A y B son substituidos opcionalmente con 1 hasta 2 grupos metilo y por lo tanto forman un anillo que contiene nitrógeno de cuatro miembros. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se pueden representar por la Fórmula (Ik) como se muestran abajo:



(Ik)

en donde cada variable en la Fórmula (Ik) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, D es -CHR_2-.

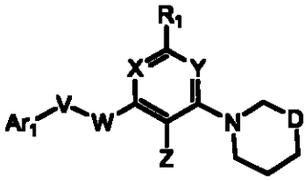
En algunas modalidades, A es etileno y B es metileno en donde A está opcionalmente substituido con 1 hasta 4 grupos metilo y B está opcionalmente substituido con 1 hasta 2 grupos metilo. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se puede representar por la Fórmula (Im) como se muestran abajo:



(Im)

en donde cada variable en la Fórmula (Im) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, D es -CHR_2-. En algunas modalidades, R_2 es alquilsulfonilo C_{1-4}.

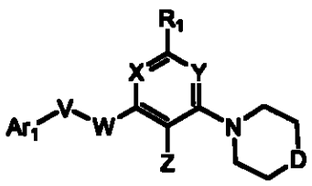
En algunas modalidades, A es propileno y B es metileno en donde A está opcionalmente substituido con 1 hasta 4 grupos metilo y B está opcionalmente substituido con 1 hasta 2 grupos metilo. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se puede representar por la Fórmula (In) como se muestran abajo:



(In)

en donde cada variable en la Fórmula (In) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, D es -CHR_2-.

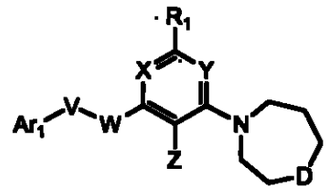
En algunas modalidades, A y B ambos son etileno en donde A y B son substituidos opcionalmente con 1 hasta 4 grupos metilo. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se puede representar por la Fórmula (Io) como se muestran abajo:



(Io)

en donde cada variable en la Fórmula (Io) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, D es -CHR_2-.

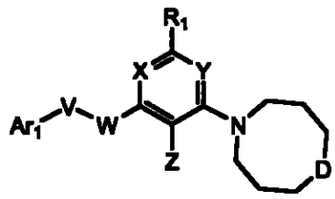
En algunas modalidades, A es propileno y B es etileno en donde A y B son substituidos opcionalmente con 1 hasta 4 grupos metilo. En algunas modalidades; los compuestos de la invención se puede representar por la Fórmula (Ip) como se muestran abajo:



(Ip)

en donde cada variable en la Fórmula (Ip) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, D es -CHR_2-.

En algunas modalidades, A y B ambos son propileno en donde A y B son substituidos opcionalmente con 1 hasta 4 grupos metilo. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se puede representar por la Fórmula (Iq) como se muestran abajo:



(Iq)

en donde cada variable en la Fórmula (Iq) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, D es $-CHR_2-$.

En algunas modalidades, D es O, S, S(O) o $S(O)_2$. En algunas modalidades, D es S, S(O) o $S(O)_2$; y A y B son independientemente opcionalmente substituidos con 1 ó 2 grupos metilo. En algunas modalidades, A y B son grupos etileno. En algunas modalidades, A y B son grupos etileno substituido con 2 grupos metilo y D es un átomo de oxígeno (esto es, formando un grupo 2,6-dimetil-morfolin-4-il).

En algunas modalidades, D es CR_2R_3.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxilo, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $OC(O)CH_3$, $OC(O)CH_2CH_3$, $OC(O)CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2(CH_2)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$ y $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $OC(O)CH_3$, $OC(O)CH_2CH_3$, $OC(O)CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2(CH_2)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $C(O)NH_2$, CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$, $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, y CO_2H.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de SCH_3, SCH_2CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$, $SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, OCF_3, $OCHF_2$, CF_3, CHF_2 y F.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxilo, y F.

En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_{1-8}, o heteroarilo cada uno es opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-6}-, cicloalquilo-C_{3-6}-alquileno-C_{1-3}-, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, e hidroxilo.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$.

En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_{1-8}, heteroarilo o fenilo cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo

que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de CH_2SCH_3, $CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de CH_2OCH_2-ciclopropilo, CH_2OCH_2-ciclobutilo, CH_2OCH_2-ciclopentilo, CH_2OCH_2-ciclohexilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclopropilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclobutilo, $CH_2OCH_2CH_2$-

ciclopentilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclohexilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclopropilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclobutilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclopentilo, $CH_2CH_2OCH_2$-ciclohexilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclopropilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclobutilo, $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclopentilo y $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-ciclohexilo.

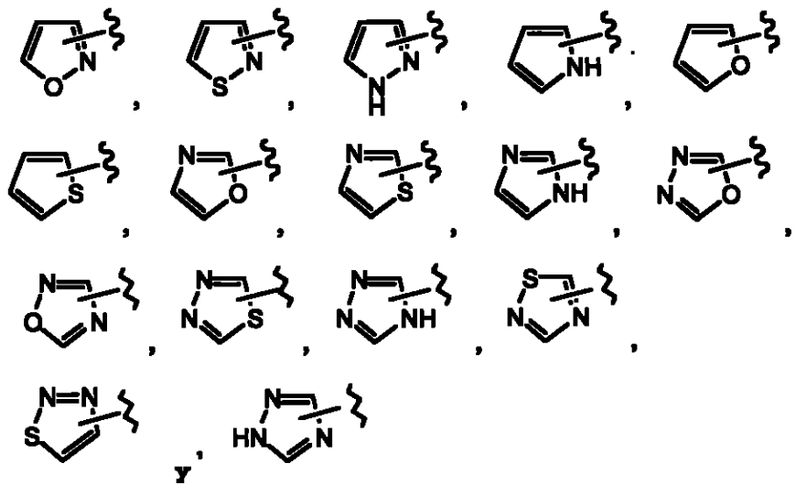
En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-il y 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-triazol-1-ilo y 5-etil-1,2,4-triazol-1-ilo.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-*t*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, y 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-butil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, y 3-(*t*-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

En algunas modalidades, R_2 es un heteroarilo que comprende un anillo aromático de 5 átomos y son representados por las siguientes fórmulas:

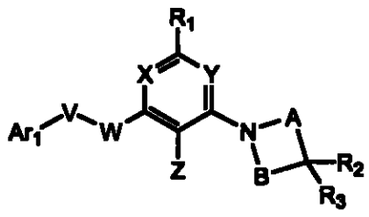
TABLA 2A



en donde el heteroarilo de 5 miembros se enlaza a cualquier posición disponible del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo puede enlazarse a uno de los nitrógenos de anillo (esto es, un grupo imidazol-1-ilo) o a uno en los carbonos del anillo (esto es, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o grupo imiadazol-5-ilo).

En algunas modalidades, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son de la siguiente fórmula:



en donde R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-5}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; y R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-4} y halógeno; y R_3 es hidrógeno.

En algunas modalidades, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con 1 ó 2 alquilo C_{1-8} substituyentes; y R_3 es hidrógeno.

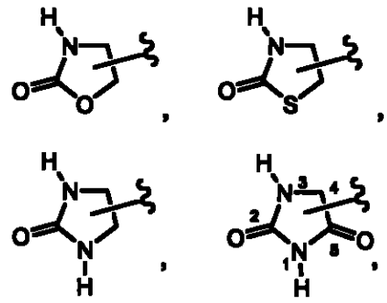
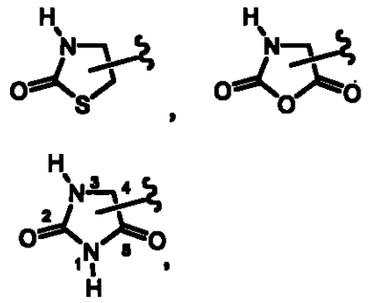
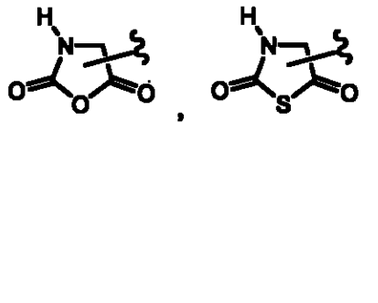
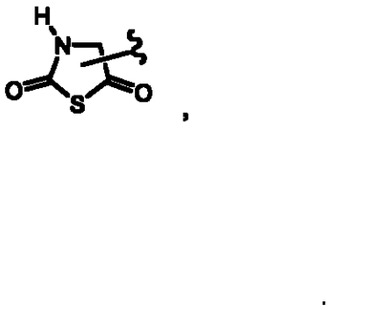
En algunas modalidades, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente substituido con CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$; y R_3 es hidrógeno.

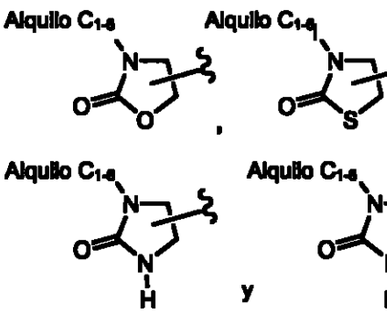
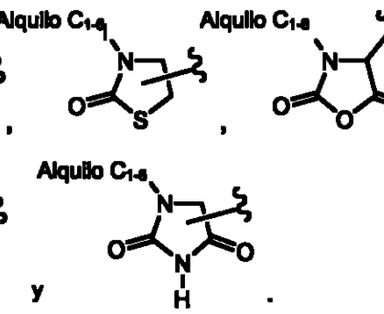
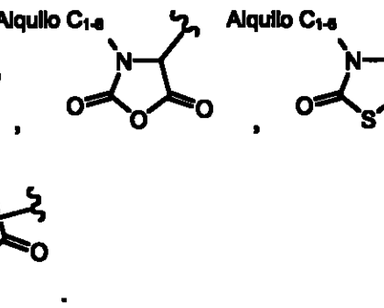
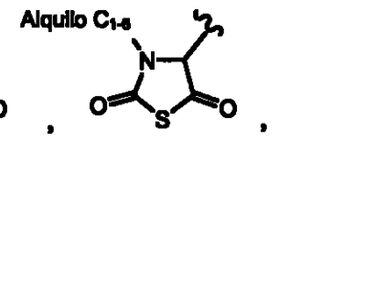
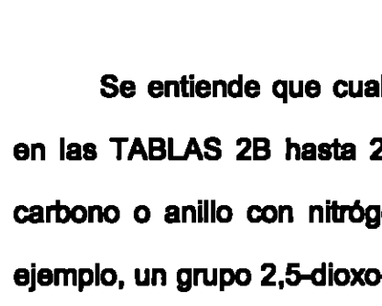
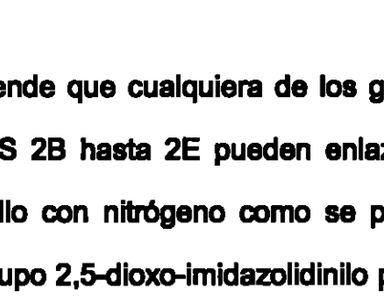
En algunas modalidades, R_2 es un grupo heteroarilo fusionado que contiene anillo aromáticos en donde al menos uno es un anillo heteroarilo, tal como, benzofuranilo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, indol, benzotiofenilo. En

algunas modalidades, R_2 es un grupo benzofuran-2-ilo.

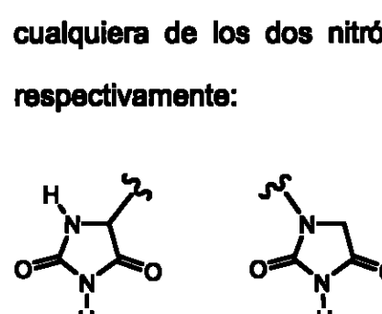
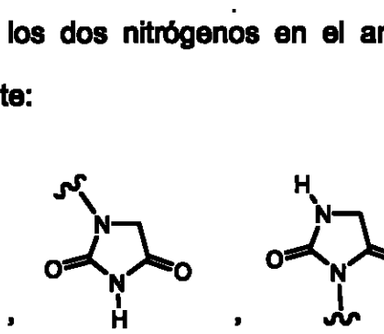
En algunas modalidades, R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2B.

TABLA 2B

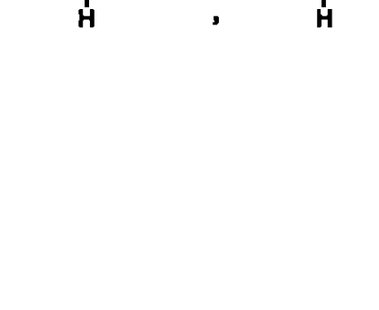
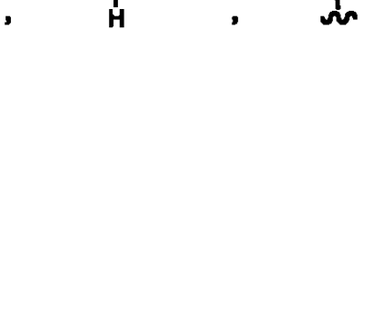
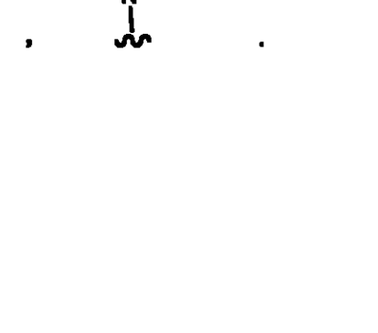





y

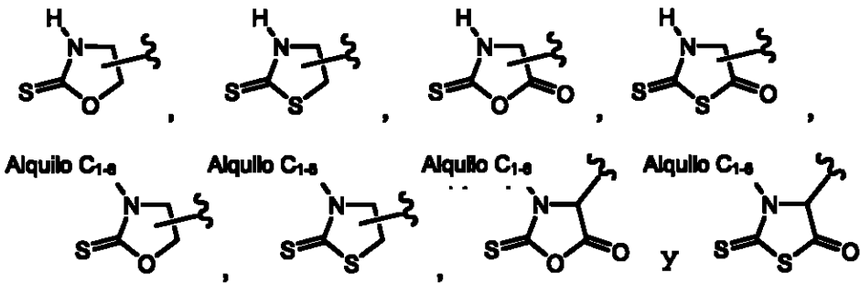



Se entiende que cualquiera de los grupos heterocíclicos que se muestran en las TABLAS 2B hasta 2E pueden enlazarse a cualquier anillo disponible de carbono o anillo con nitrógeno como se permite por la fórmula respectiva. Por ejemplo, un grupo 2,5-dioxo-imidazolidinilo puede enlazarse al anillo de carbono o cualquiera de los dos nitrógenos en el anillo para dar las siguientes fórmulas respectivamente:

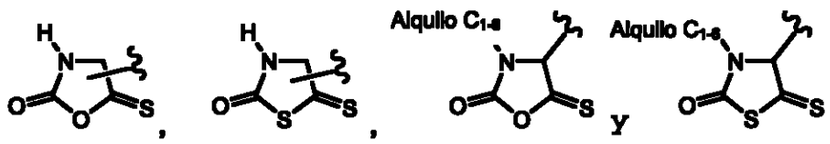
En algunas modalidades, R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2C.

TABLA 2C



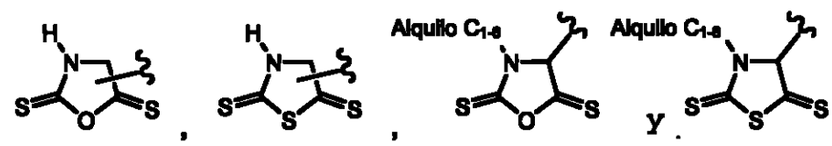
En algunas modalidades, R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2D.

TABLA 2D



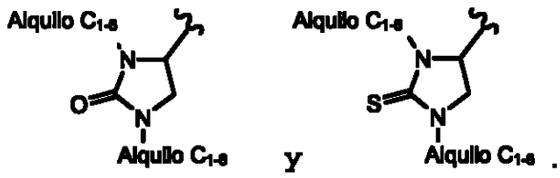
En algunas modalidades, R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2E.

TABLA 2E



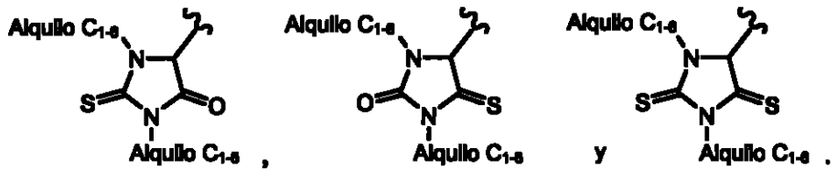
En algunas modalidades, R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2F en donde el grupo alquilo C_{1-6} en el respectivo anillo de átomos de nitrógeno pueden ser iguales o diferentes.

TABLA 2F

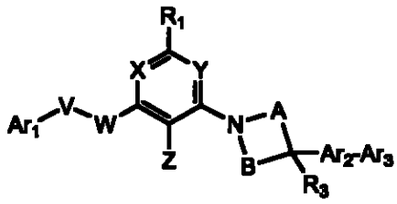


En algunas modalidades, R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2G en donde el grupo alquilo C_{1-6} en el respectivo anillo de átomos de nitrógeno pueden ser iguales o diferentes.

TABLA 2G



En algunas modalidades, D es CR_2R_3 y R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ en donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}-, dialquilcarboxamida C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro. En algunas modalidades, Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son representados por la Fórmula (Ir) como se muestra a continuación:

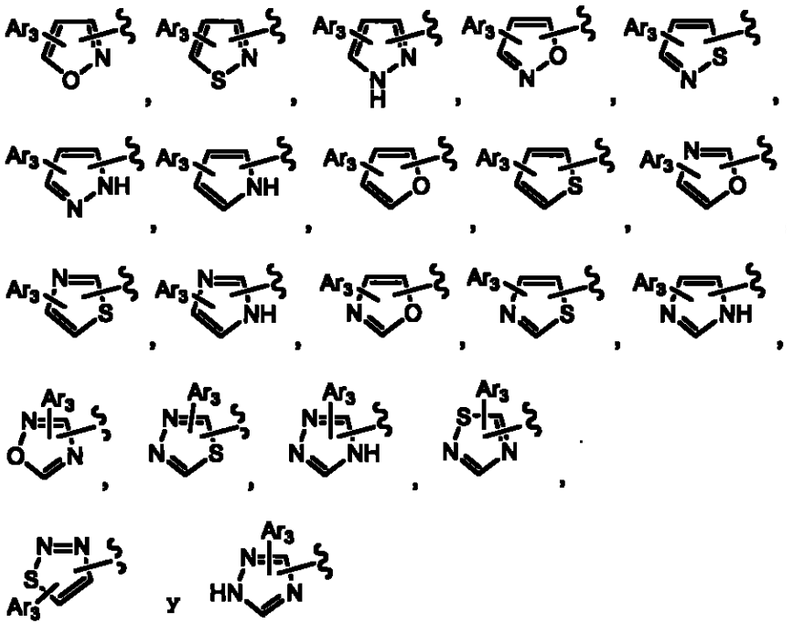


(Ir)

en donde cada variable en la Fórmula (Ir) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son de la Fórmula (Ir) en donde R_3 es H.

En algunas modalidades, Ar_2 es un heteroarilo que comprende 5 átomos en el anillo aromático y son representados por las siguientes fórmulas:

TABLA 3

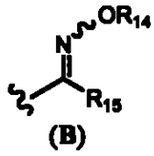


en donde el heteroarilo de 5 miembros es enlazado a cualquier posición disponible del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo puede enlazarse a uno de los nitrógenos de anillo (esto es, un grupo imidazol-1-ilo) o a uno de los anillos de carbono (esto es, grupos imidazol-2-ilo, imidazol-4-il o imiadazol-5-ilo) y Ar_3 es enlazado a cualquier átomo de anillo disponible restante.

En algunas modalidades, Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas modalidades, el heteroarilo y fenilo son opcionalmente substituidos con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8},

alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro.

En algunas modalidades, D es CR_2R_3 y R_2 es Formula (B):

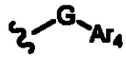


(B)

en donde:

R_{14} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8}; y R_{15} es F, Cl, Br o CN. En algunas modalidades, R_{14} es alquilo C_{1-8} y R_{15} es F, Cl o CN.

En algunas modalidades, D es CR_2R_3 y R_2 es Formula (C):



(C)

en donde:

G es C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), $S(O)_2$; donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

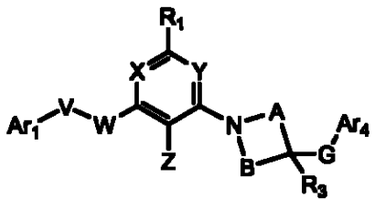
En algunas modalidades, R_2 es de la Fórmula (C) en donde G es C=O,

$CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), $S(O)_2$; en donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-2}; y Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, y halógeno.

En algunas modalidades, G es C=O, CH_2 u O. En algunas modalidades, G es S, S(O) o $S(O)_2$.

En algunas modalidades, Ar_4 se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas modalidades, Ar_4 es 2-piridilo.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son representadas por la Fórmula (Is) como se muestra a continuación:



(Is)

en donde cada uno es variable en la Fórmula (Is) tiene el mismo significado como se describe en la presente.

En algunas modalidades, D es CR_2R_3, R_2 es Formula (C) y G es C=O, $CR_{16}R_{17}$ u O. En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-8}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi

C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

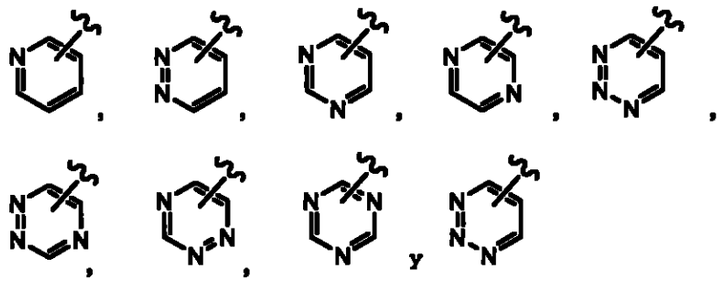
En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e

hidroxilo.

En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 2A *supra*. En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, los heteroarilos de 6 miembros como se muestran en la TABLA 4:

TABLA 4



en donde el grupo heteroarilo se enlaza a cualquier carbono en el anillo. En algunas modalidades, Ar_4 se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas modalidades, Ar_4 es 2-piridilo. En algunas modalidades, D es CR_2R_3, R_2 es Formula (C), G es $CR_{16}R_{17}$ y R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-2}.

En algunas modalidades, D es CR_2R_3, R_2 es Formula (C) y G es S, S(O) o $S(O)_2$.

En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi

C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquiloC$_{3-6}$-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-}

$_4$, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 2A, *supra*.

En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 4, *supra*.

En algunas modalidades, Ar_4 se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas modalidades, Ar_4 es 2-piridilo.

En algunas modalidades, R_3 es H.

En algunas modalidades, D es N-R_2. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, cicloalquilo C_{3-6} y haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$,

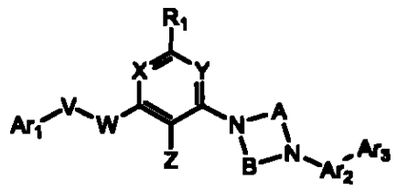
$C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$ y $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH_2CF_3, CF_3 y CHF_2.

En algunas modalidades, D es N-R_2 y R_2 es H, o carbo-alcoxi-C_{1-6}-. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$ y $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$. En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilsulfonilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, y carboxi. En algunas modalidades, R_2 es CH_2CO_2Et, o $CH_2CH_2CO_2H$. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

En algunas modalidades, D es N-R_2 en donde R_2 es alquilo C_{1-8}, heteroarilo o fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alqullo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $CH_2CH_2OCH_3$,

$CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$. En algunas modalidades, R_2 se selecciona del grupo que consiste de 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-il y 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-etil-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-triazol-1-ilo y 5-etil-1,2,4-triazol-1-ilo.

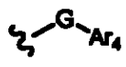
En algunas modalidades, D es $N-R_2$ y R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ en donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son representado por la Fórmula (It) como se muestra a continuación:



(It)

en donde cada variable en la Fórmula (It) tiene el mismo significado como se describe en la presente. En algunas modalidades, Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas modalidades, el heteroarilo y fenilo son opcionalmente substituidos con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro.

En algunas modalidades, D es N-R_2 en donde R_2 es la Fórmula (C):

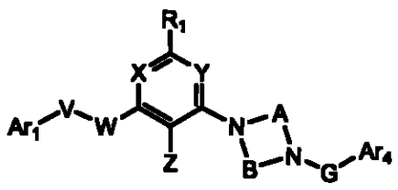


(C)

en donde:

G es C=O o $CR_{16}R_{17}$; donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son representados

por la Fórmula (Iu) como se muestra a continuación:



(Iu)

en donde cada variable en la Fórmula (Iu) tiene el mismo significado como se describe en la presente.

En algunas modalidades, D es N-R_2, R_2 es la Fórmula (C) y G es C=O. En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, C_{1-4} haloalquilo, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-}

$_4$, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-8}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 2A, *supra*. En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 4, *supra*. En algunas modalidades, Ar_4 se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas modalidades, Ar_4 es 2-piridilo.

En algunas modalidades, D es N-R_2 en donde R_2 es la Fórmula (C) y G es

$CR_{16}R_{17}$. En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4},

haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 2A, *supra*. En algunas modalidades, Ar_4 es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, como se muestra en la TABLA 4, *supra*. En algunas modalidades, Ar_4 se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas modalidades, Ar_4 es 2-piridilo. En algunas modalidades, D es N-R_2 en donde R_2 es la Fórmula (C), G es $CR_{16}R_{17}$ y R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-2}.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, amino, ciano, diacilamino C_{4-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, formilo, halógeno, heterocíclico, y nitro en donde alquilo C_{1-8} y acilo C_{1-5} son cada uno opcionalmente substituido con 1, o 2 grupos seleccionados del grupo de consiste de dialquilamino C_{2-4}, hidroxl, y halógeno.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste de nitro, amino, formilo, $NHC(O)CF_3$, Br, $NHC(O)CH_3$, $N(C(O)CH_3)_2$, $N(S(O)_2CH_3)_2$, CH_3,

[1,3]dioxolan-2-ilo, CH_2OH, $CH_2N(CH_3)_2$, y $C(O)CH_3$.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboxamida, carboxi, ciano, arilo, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilcarboxamida C_{1-4}, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, en donde alquilo C_{1-8} es opcionalmente substituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo de consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carboxamida, carboxi, ciano, arilo, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilcarboxamida C_{1-4}, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo.

En algunas modalidades, Z es un grupo heterocíclico. En algunas modalidades, Z es un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno.

En algunas modalidades, Z es un grupo alquilo opcionalmente substituido dialquilamino C_{2-4} o hidroxi.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste de formilo, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CH_2CH_3$, $NHC(O)CH(CH_3)_2$, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHC(O)CF_3$, carboxi, CF_3, CF_2CF_3, nitro y 1*H*-tetrazol-5-ilo.

En algunas modalidades, Z se selecciona del grupo que consiste de carboxi, CF_3, nitro y 1*H*-tetrazol-5-ilo.

En algunas modalidades, Z es [1,3]-dioxolan-2-ilo.

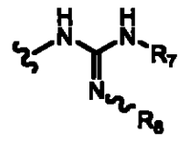
En algunas modalidades, Z es un grupo formilo.

En algunas modalidades, Z es un grupo carboxi.

En algunas modalidades, Z es un grupo $-CH_2OH$.

En algunas modalidades, Z es un grupo $-CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, Z es la Fórmula (A):



(A)

en donde:

R_7 es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}; y R_8 es H, nitro o nitrilo. En algunas modalidades, R_7 es H o alquilo C_{1-6}.

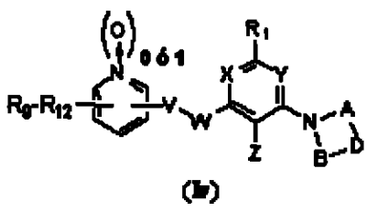
En algunas modalidades, R_1 se selecciona del grupo que consiste de H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, amino, cicloalquilo C_{3-6} y haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R_1 es H o amino.

En algunas modalidades, R_1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6}, y amino.

En algunas modalidades, Ar_1 es arilo opcionalmente substituido con R_9-R_{13}. En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo.

En algunas modalidades, Ar_1 es heteroarilo. En algunas modalidades, Ar_1 es heteroarilo opcionalmente substituido con R_9-R_{13}. En algunas modalidades, Ar_1 es un heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A. En algunas modalidades, Ar_1 es un heteroarilo seleccionado de la TABLA 4 o un óxido N del mismo. En algunas

modalidades, los compuestos de la invención son de la Fórmula (Iv):



(Iv)

en donde A, B, D, V, W, X, Y, Z, R_1, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} tiene el mismo significado como se describe en la presente, *supra* e *infra*.

En algunas modalidades, Ar_1 es heteroarilo y R_9 se selecciona del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida y sulfonamida.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, dialquilamino C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, y carboxamida.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, C≡CH, $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, $S(O)_2N(Et)(CH_3)$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$,

$S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3, SCH_2CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$, $SCH_2(CH_2)_2CH_3$, amino, $S(O)_2Ph$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(Et)$, $N(Et)_2$ y $C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de ciano, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, y haloalquiltio C_{1-4}.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Cl, F, Br, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2CF_3, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, SCF_3, $SCHF_2$ y SCH_2CF_3.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de CN, CO_2Me, CO_2Et, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CF_3$, $N(CH_3)_2$, $N(Et)_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHEt$, $C(O)N(CH_3)_2$, OH, OCH_3, y OEt.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de heterocíclico, heterocíclico sulfonilo, heteroarilo, hidroxi, cicloalquilo-oxo C_{4-7}, fenoxi y fenilo.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, halógeno y sulfonamida.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, CCH, $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$,

$S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3, SCH_2CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$ y $SCH_2(CH_2)_2CH_3$.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de amino, arilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y haloalquiltio C_{1-4}.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de fenilosulfonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Cl, F, Br, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2CF_3, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, SCF_3, $SCHF_2$ y SCH_2CF_3.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de heterocíclico, heteroarilo, cicloalquilo-oxo C_{4-7}, fenoxi y fenilo. En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-1λ^4-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-Dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-propil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-etil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, y 3-etil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo.

En algunas modalidades, R_9 se selecciona del grupo que consiste de 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo,

piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo.

En algunas modalidades, R_9 es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-8}-, carboxamida, carboxi, ciano, heterocíclico, hidroxilo y fenilo.

En algunas modalidades, R_9 es alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, carboxamida, heteroarilo, heterocíclico y fenilo.

En algunas modalidades, R_9 es alquilsulfonilo C_{1-4} substituido con el grupo heteroarilo. En algunas modalidades, el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo.

En algunas modalidades, R_9 es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, carboxi, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} e hidroxilo.

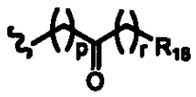
En algunas modalidades, R_9 es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo cada

uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

En algunas modalidades, R_9 es un grupo heterocíclico como se describe en la presente.

En algunas modalidades, R_9 es un grupo heterocíclico representado por las fórmulas como se muestran en la Tabla 2B, *supra*. En algunas modalidades, R_9 es un grupo heterocíclico representado por las formulas como se muestran en la Tabla 2C, *supra*. En algunas modalidades, R_9 es un grupo heterocíclico representado por las fórmulas como se muestra en la Tabla 2D, *supra*. En algunas modalidades, R_9 es un grupo heterocíclico representado por las fórmulas como se muestran en la Tabla 2E, *supra*. En algunas modalidades, R_9 es un grupo heterocíclico representado por las fórmulas como se muestran en la Tabla 2F, *supra*. En algunas modalidades, R_9 es un grupo heterocíclico representado por las formulas como se muestran en la Tabla 2G, *supra*.

En algunas modalidades, R_9 es de la Fórmula (D):



(D)

en donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y en donde el heteroarilo o fenilo puede opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino,

alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

En algunas modalidades, R_9 es de la Fórmula (D) en donde "p" y "r" son independientemente 0, o 1; y R_{18} es H, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, heteroarilo o fenilo, y en donde el heteroarilo y fenilo son cada uno opcionalmente substituidos con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

En algunas modalidades, p = 0 y r = 0.

En algunas modalidades, R_{18} es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

En algunas modalidades, p = 0 y r = 1.

En algunas modalidades, R_{18} es carbo-alcoxi-C_{1-6}- o carboxi.

En algunas modalidades, p = 0 y r = 0.

En algunas modalidades, R_{18} es heteroarilo o fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo. En algunas modalidades, el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo,

piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo.

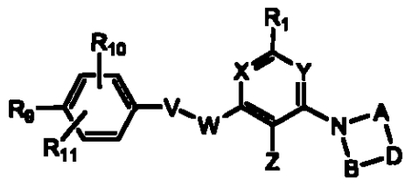
En algunas modalidades, p = 2 y r = 1. En algunas modalidades, R_{18} es H, acilo C_{1-5} o alquilo C_{1-8}.

En algunas modalidades, R_{10}-R_{13} son independientemente acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquuilcarboxamida C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-8}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, uno o dos grupos R_{10}-R_{13} son independientemente halógeno. En algunas modalidades, un grupo R_{10}-R_{13} es un halógeno.

En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo y R_9 es substituido a la posición del fenilo.

En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo opcionalmente substituido con R_9, R_{10} y R_{11}. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son de la Fórmula (Iw):



(Iw)

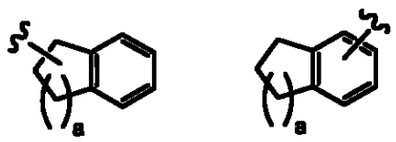
en donde A, B, D, V, W, X, Y, Z, R_1 tienen el mismo significado como se describe en la presente, *supra* y *infra*, y R_9 es ciano, carbo-alcoxi-C_{1-8}-, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, o heterocíclico, en donde el heteroarilo de 6 miembros es opcionalmente un óxido N;

y R_{10} y R_{11} son independientemente H o halógeno. En algunas modalidades, R_9 es ciano, carbometoxi, carboetoxi, carboisopropoxi, carboxi, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, hidroxilo, OCH_3, [1,2,4]triazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, 3H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-oxi-piridin-2-ilo, 1-oxi-piridin-3-ilo, 1-oxi-piridin-4-ilo, o 2-oxo-oxazolidin-4-il. En algunas modalidades, R_{10} es H y R_{11} es F.

En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo y dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} forman un cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros con el grupo fenilo en donde el grupo 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido con halógeno.

En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo y dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} forman un cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros con el grupo fenilo y es de las fórmulas que se muestran a continuación:

TABLA 5



en donde "a" es 1, 2 ó 3 para dar un cicloalquilo fusionado de 5, 6 ó 7 miembros juntos con el grupo fenilo donde dos de los anillos de carbono se comparten entre el grupo cicloalquilo y fenilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es opcionalmente substituido con halógeno. En algunas modalidades, el halógeno es flúor.

En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo y dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} forman un grupo cicloalquenilo 5, 6 ó 7 miembros con el grupo fenilo y es de las

fórmulas mostradas en la TABLA 5 y al menos un enlace doble en el anillo carbono-carbono presente que no es parte del grupo fenilo (esto es, cicloalquenilo), por ejemplo, 1*H*-Indenilo y dihidro-naftilo. En algunas modalidades, el cicloalquenilo es opcionalmente substituido con halógeno. En algunas modalidades, el halógeno es flúor.

En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo y dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} forman un grupo heterocíclico 5, 6 ó 7 miembros que el grupo fenilo y es de las fórmulas en la TABLA 5 en donde uno o más anillos de carbonos cicloalquilo se reemplazan por un grupo O, S, S(O), $S(O)_2$, NH o N-alquilo-C_{1-4}-. En algunas modalidades, el grupo heterocíclico es opcionalmente substituido con halógeno. En algunas modalidades, el halógeno es flúor.

En algunas modalidades, Ar_1 es fenilo y dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} forman un grupos heterocíclico de 5 miembros con el grupo fenilo. En algunas modalidades, el grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo fenilo juntos forman un grupo 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo. En algunas modalidades, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo. En algunas modalidades, el grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo juntos forman un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo. En algunas modalidades, los dos grupos adyacentes forman un heterocíclico de 7 miembros con el grupo fenilo. En algunas modalidades, el grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo fenilo juntos forman un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo.

En algunas modalidades, Ar_1 es heteroarilo y dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} forman un grupo cicloalquilo cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido con halógeno. En algunas modalidades,

Ar_1 es un heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A. En algunas modalidades, Ar_1 es un heteroarilo seleccionado de la TABLA 4. En algunas modalidades, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo heteroarilo. En algunas modalidades, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo heteroarilo. En algunas modalidades, los dos grupos adyacentes forman un heterocíclico de 7 miembros con el grupo heteroarilo.

En algunas modalidades, R_5 es H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbo-alcoxi-C_{1-6}-, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, hidroxilo, nitro, cicloalquilo-oxo C_{4-7}, sulfonamida y nitro.

En algunas modalidades, R_5 y R_6 son independientemente H o F.

En algunas modalidades, X es N e Y es CH.

En algunas modalidades, X es N e Y es CF.

En algunas modalidades, X es CH e Y es N.

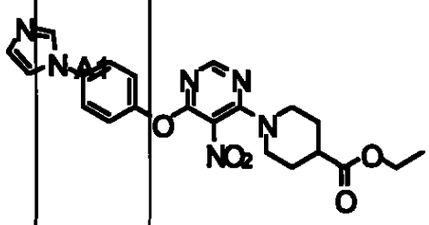
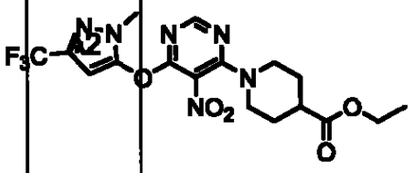
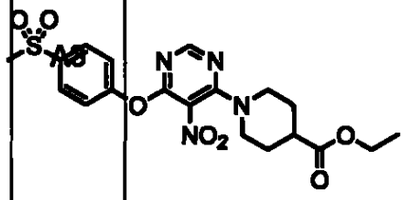
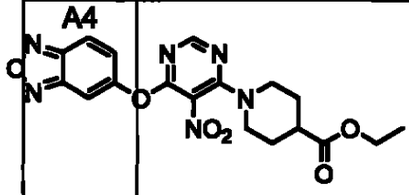
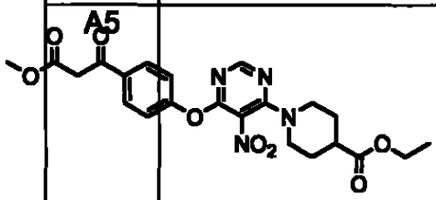
En algunas modalidades, X e Y son N.

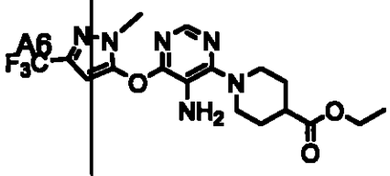
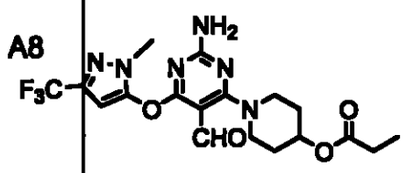
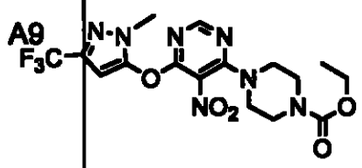
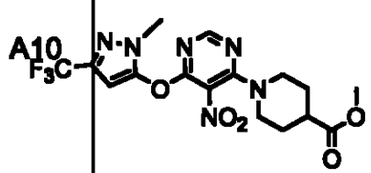
En algunas modalidades, X e Y son CH.

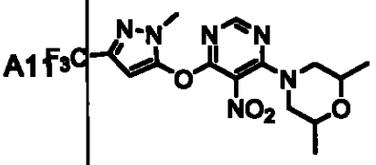
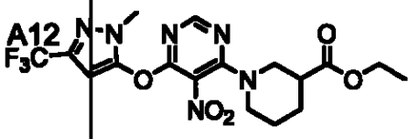
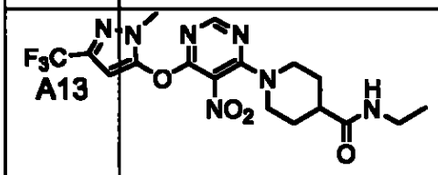
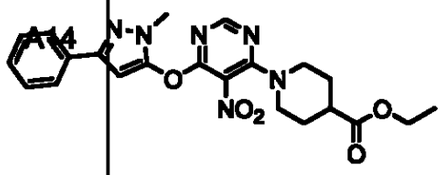
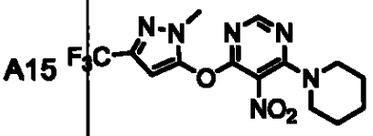
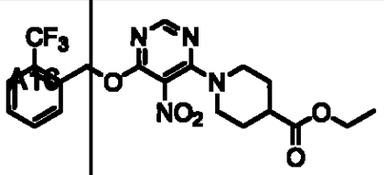
En algunas modalidades, X es CH e Y es CF.

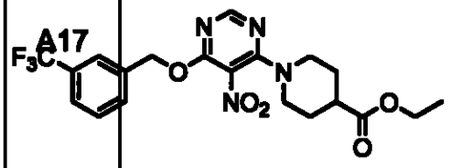
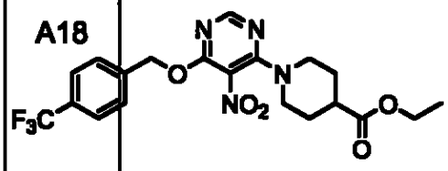
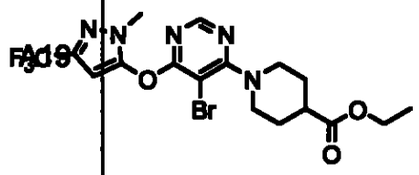
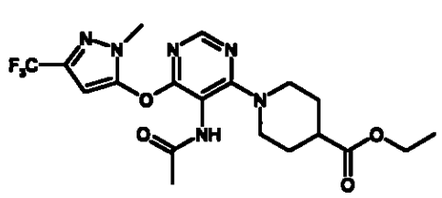
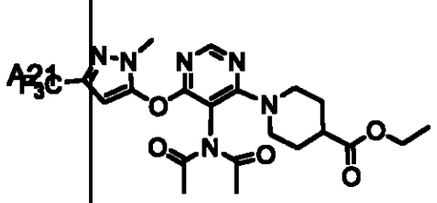
Algunas modalidades de la presente invención incluyen compuestos ilustrados en las TABLAS A, B, C, D y E; estas TABLAS se muestran a continuación.

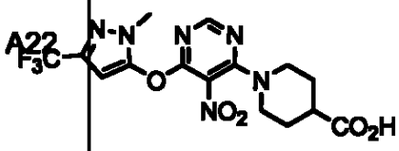
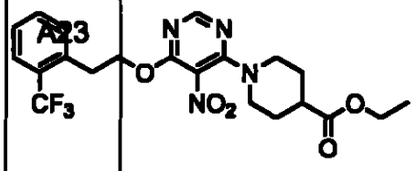
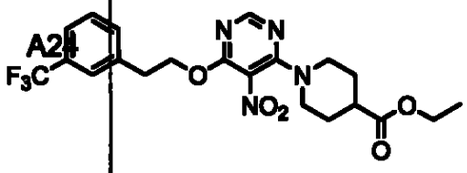
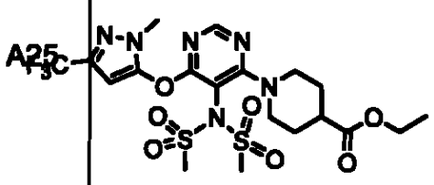
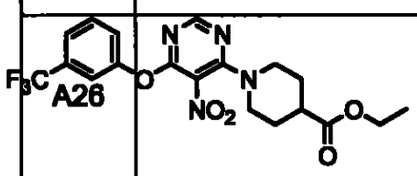
TABLA A

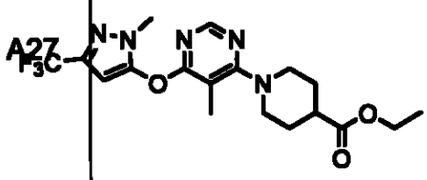
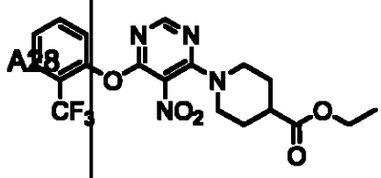
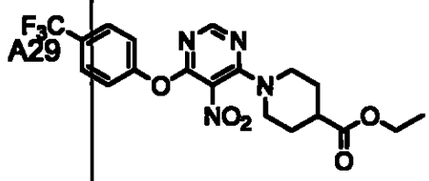
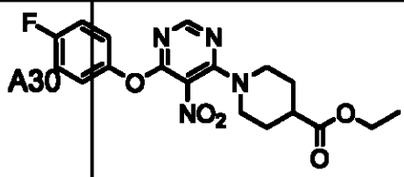
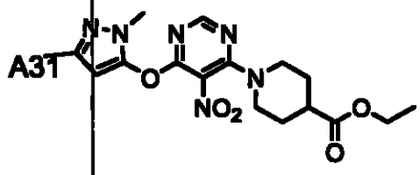
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A1		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A2		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A3		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A4		Éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A5		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

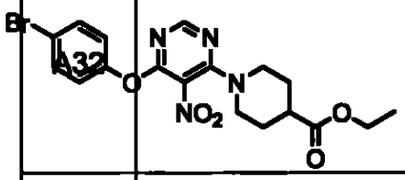
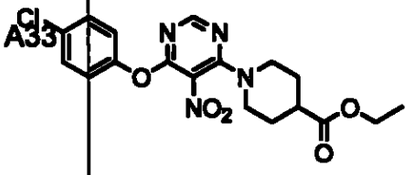
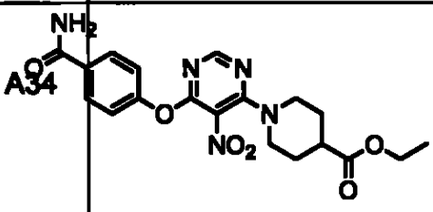
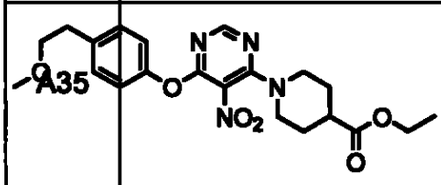
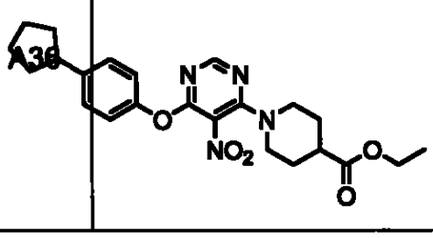
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A6		Éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A7		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A8		Éster 1-[2-amino-5-formil-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilo del ácido propiónico
A9		Éster de etilo del ácido 4-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico
A10		Éster de metilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

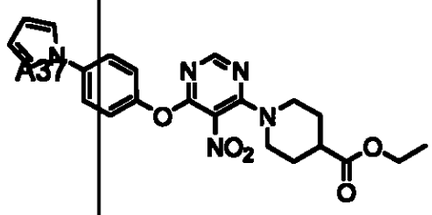
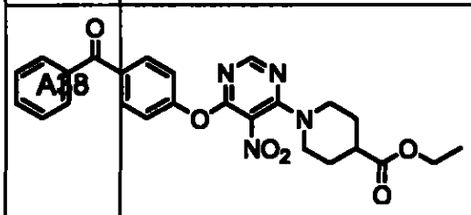
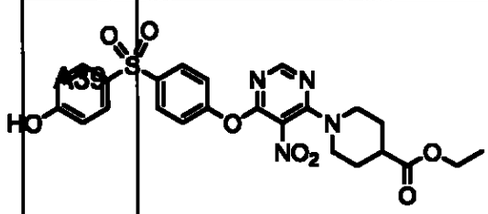
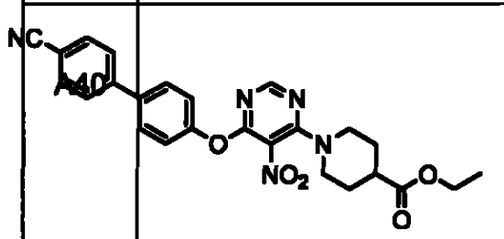
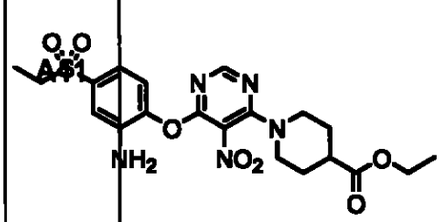
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A11		2,6-Dimetil-4-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-morfolina
A12		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico
A13		Etilamida del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A14		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A15		4-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidina
A16		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

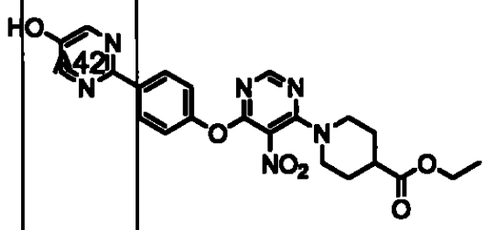
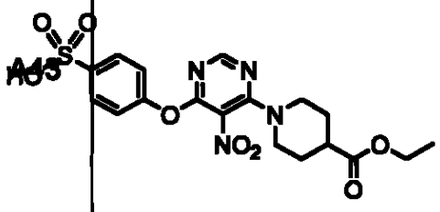
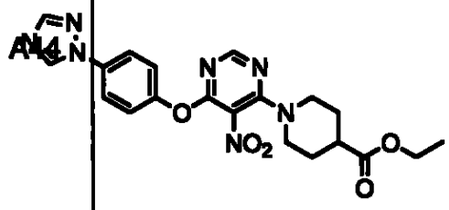
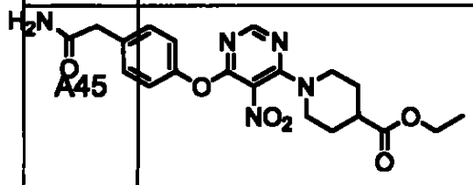
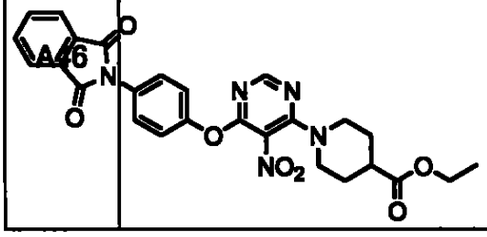
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A17		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A18		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A19		Éster de etilo del ácido 1-[5-bromo-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A20		Éster de etilo del ácido 1-[5-acetilamino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A21		Éster de etilo del ácido 1-[5-diacetilamino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

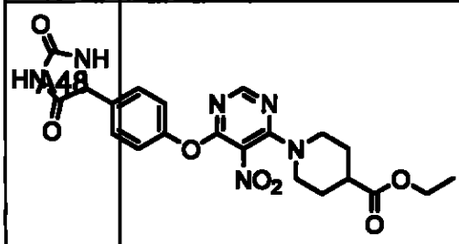
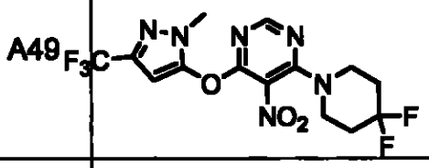
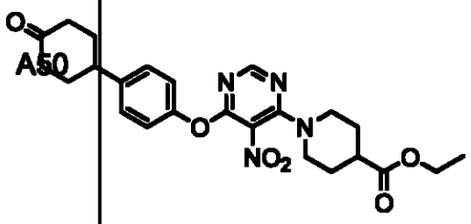
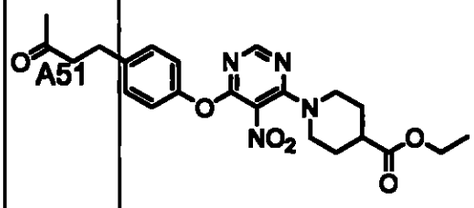
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A22		Ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A23		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-[2-(2-triflúormetil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A24		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-[2-(3-triflúormetil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A25		Éster de etilo del ácido 1-[5-di-(metansulfonil)amino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A26		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

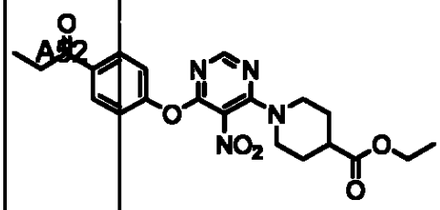
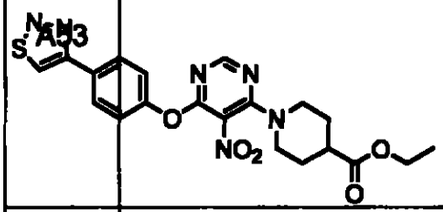
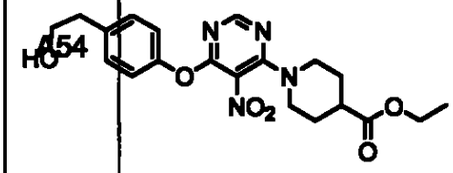
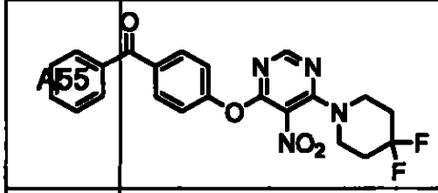
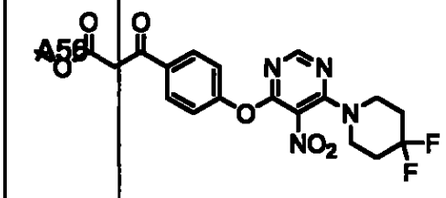
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A27		Éster de etilo del ácido 1-[5-metil-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A28		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A29		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A30		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A31		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

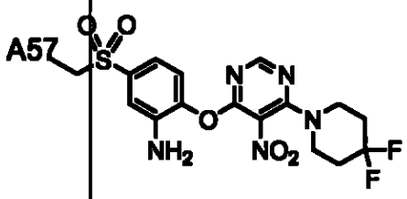
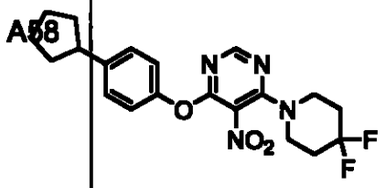
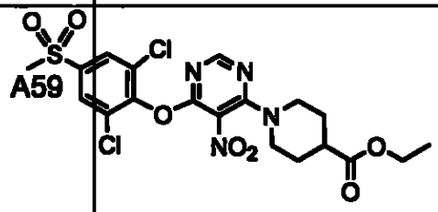
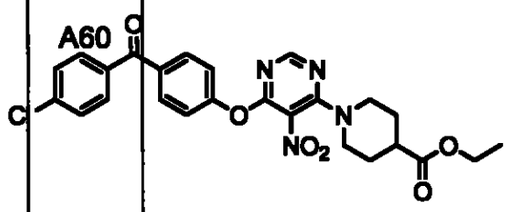
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A32		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A33		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A34		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A35		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A36		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclopentil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

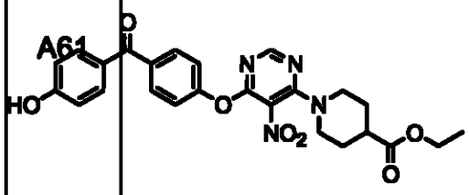
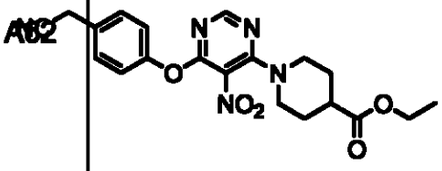
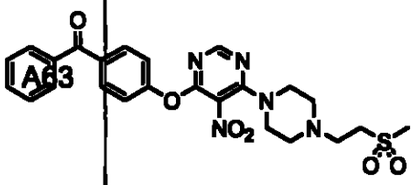
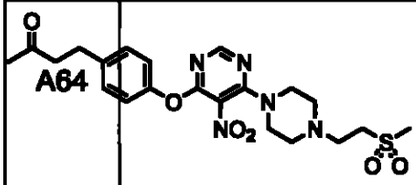
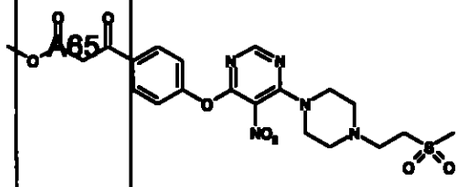
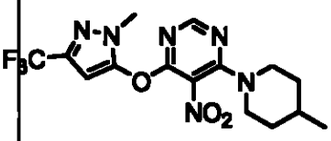
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A37		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A38		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A39		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-hidroxi-bencensulfonil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A40		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-ciano-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A41		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

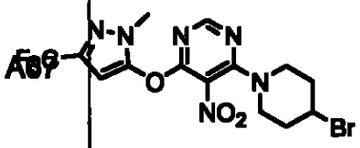
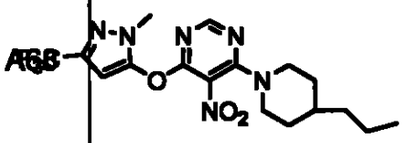
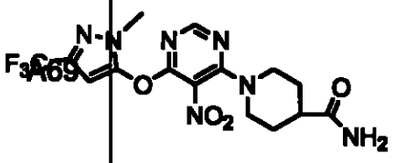
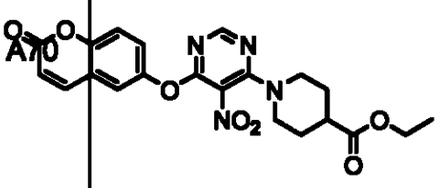
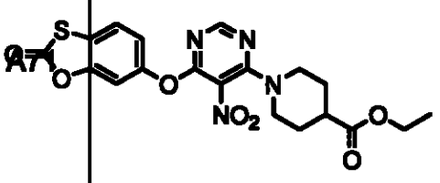
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A42		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A43		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A44		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A45		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoilmetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A46		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

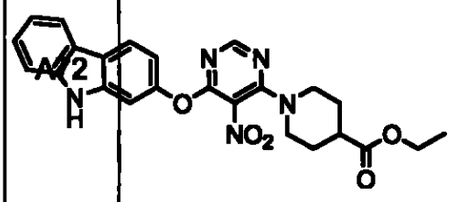
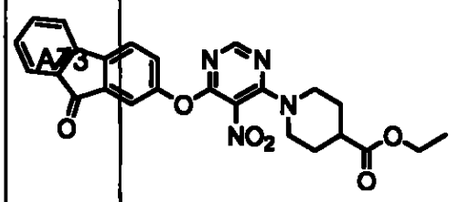
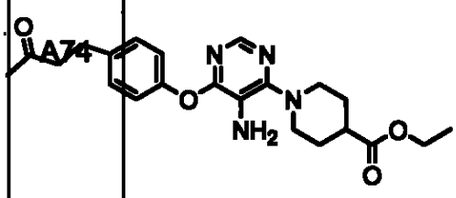
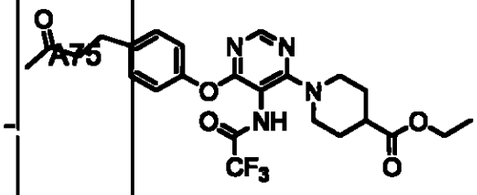
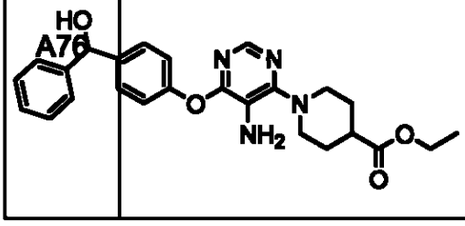
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A47		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-metoxi-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A48		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A49		4-(4,4-Difluór-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina
A50		Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-oxo-ciclohexil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A51		Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

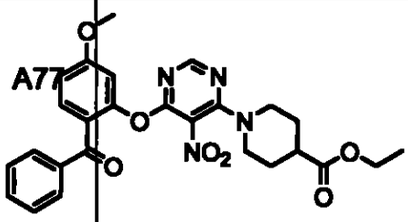
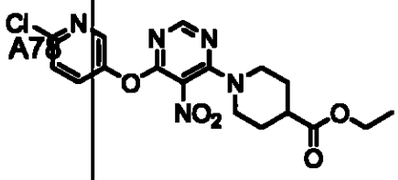
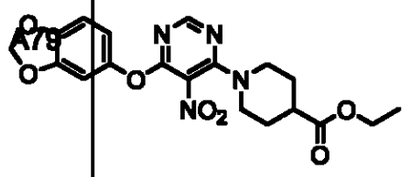
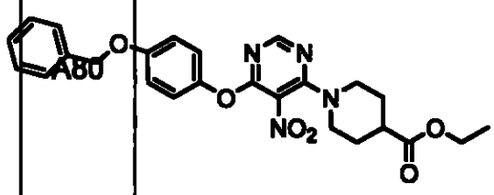
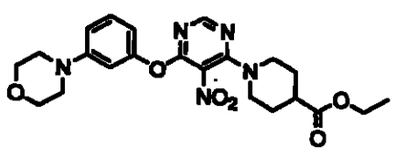
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A52		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-propionil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A53		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A54		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A55		{4-[6-(4,4-Diflúor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona
A56		Éster de metilo del ácido 3-{4-[6-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico

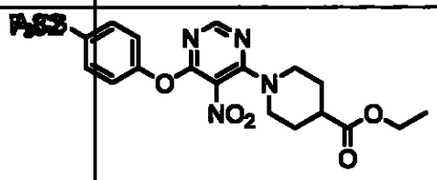
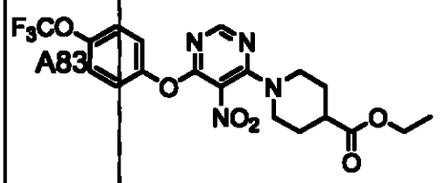
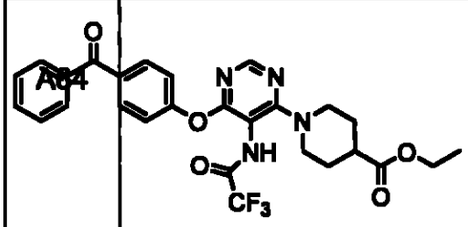
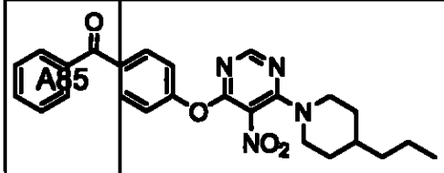
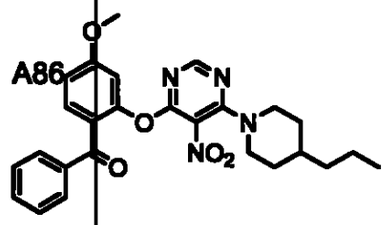
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A57		2-[6-(4,4-Difluór-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-5-etansulfonil-fenilamina
A58		4-(4-Ciclopentil-fenoxi)-6-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidina
A59		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dicloro-4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A60		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-cloro-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A61		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A62		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cianometil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A63		(4-{6-[4-(2-Metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona
A64		4-(4-{6-[4-(2-Metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona
A65		Éster de metilo del ácido 3-(4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-3-oxo-propiónico
A66		4-(4-Metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina

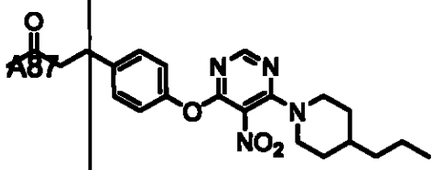
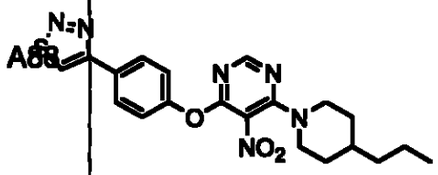
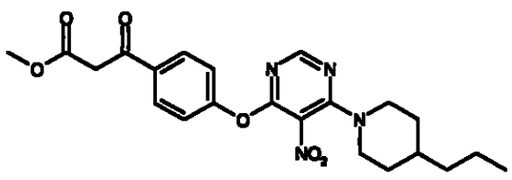
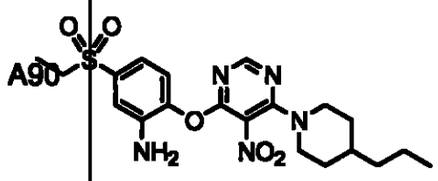
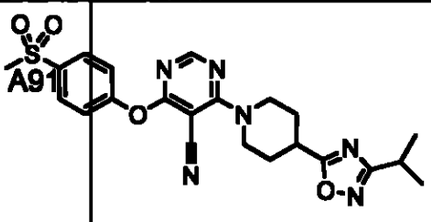
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A67		4-(4-Bromo-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina
A68		4-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina
A69		Amida del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A70		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-2H-cromen-6-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A71		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-benzo[1,3]oxatiol-6-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

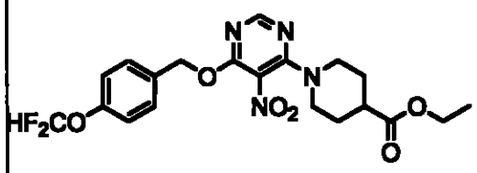
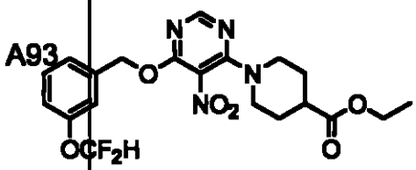
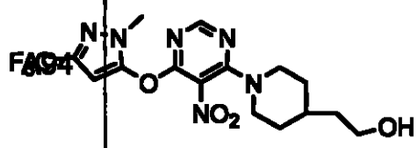
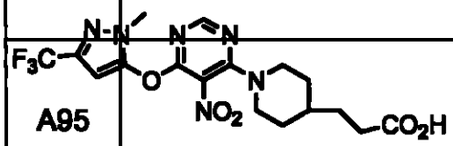
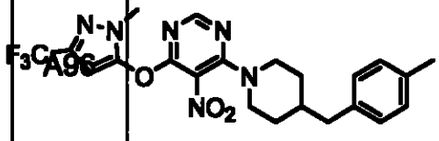
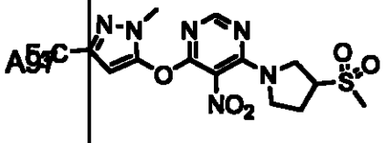
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A72		Éster de etilo del ácido 1-[6-(9H-carbazol-2-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A73		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(9-oxo-9H-fluoren-2-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A74		Éster de etilo del ácido 1-{5-amino-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A75		Éster de etilo del ácido 1-[6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A76		Éster de etilo del ácido 1-{5-amino-6-[4-(Hidroxi-fenil-metil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

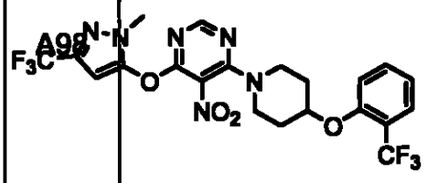
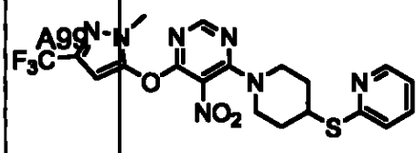
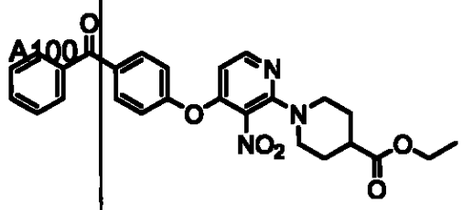
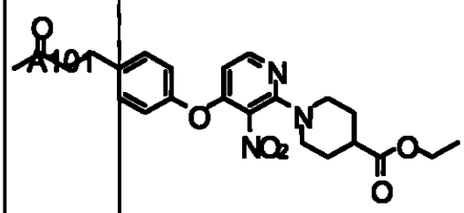
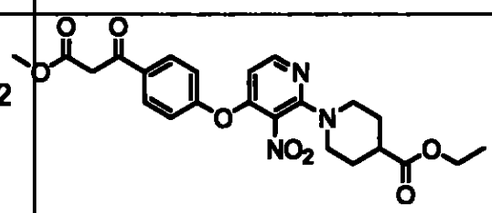
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A77		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-benzoil-5-metoxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A78		Éster de etilo del ácido 1-[6-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A79		Éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A80		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benciloxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A81		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

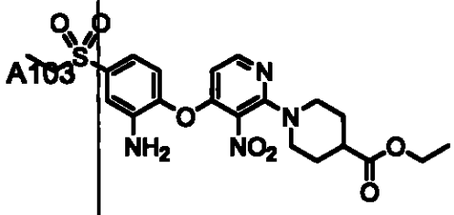
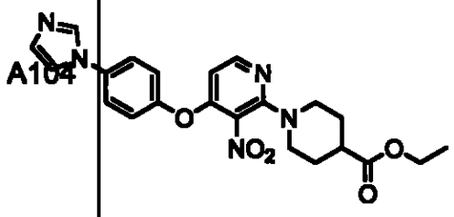
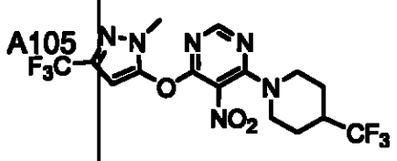
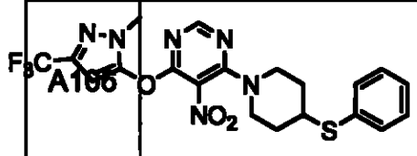
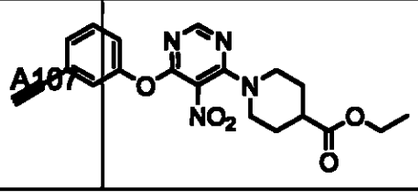
No. comp..	Estructura	Nombre Químico
A83		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetilsulfanil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A83		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A84		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A85		{4-[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona
A86		{4-Metoxi-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona

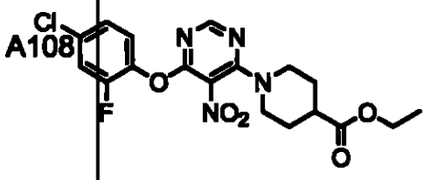
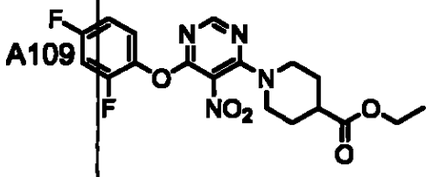
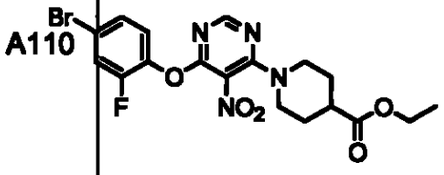
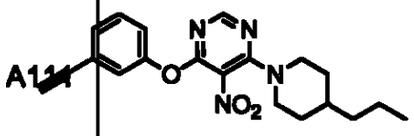
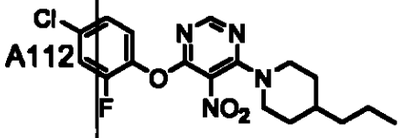
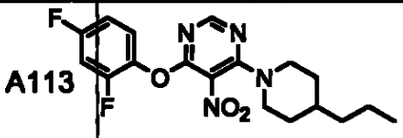
154

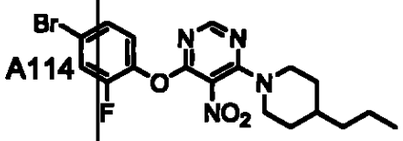
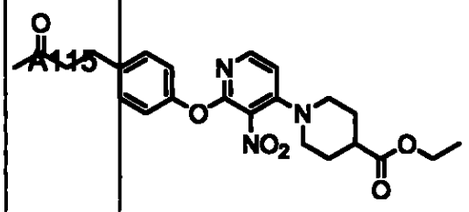
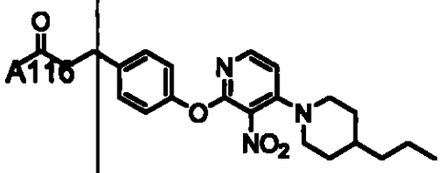
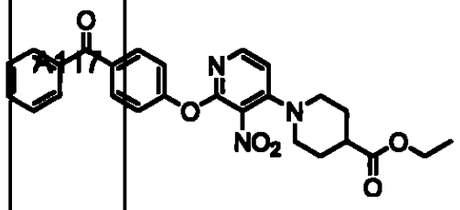
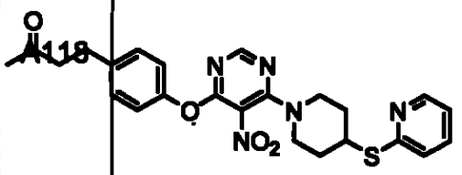
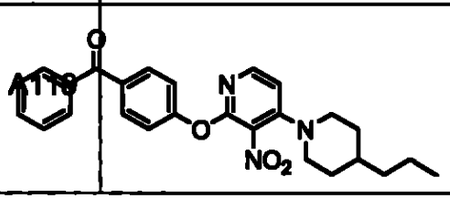
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A87		4-{4-[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona
A88		5-Nitro-4-(4-propil-piperidin-1-il)-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina
A89		Éster de metilo del acido 3{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propionico
A90		5-Etansulfonil-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenilamina
A91		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo

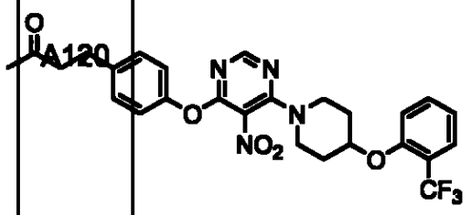
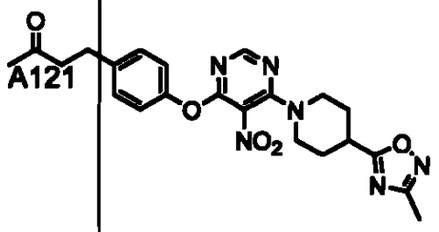
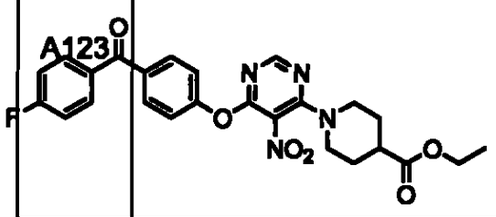
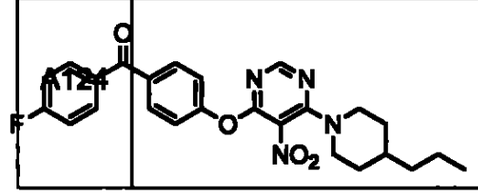
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A92		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-diflúormetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A93		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-diflúormetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A94		2-{1-[6-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-etanol
A95		Ácido 3-{1-[6-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-propiónico
A96		4-[4-(4-Metil-bencil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina
A97		4-(3-Metansulfonil-pirrolidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina

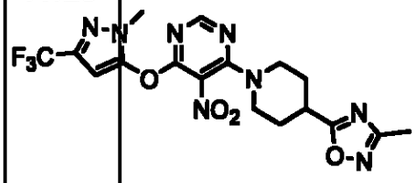
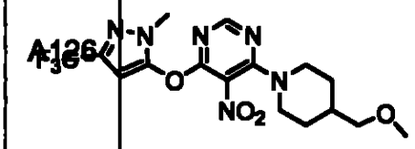
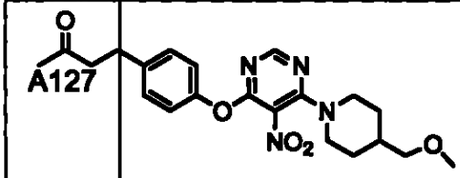
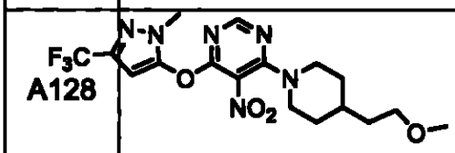
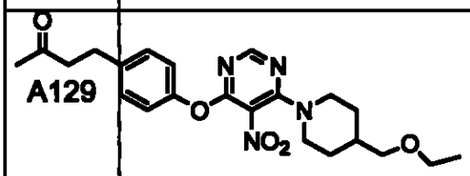
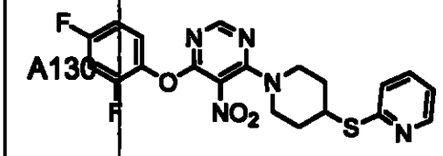
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A99		4-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidina
A99		4-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina
A100		Éster de etilo del ácido 4'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
A101		Éster de etilo del ácido 3'-nitro-4'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-carboxílico
A102		Éster de etilo del ácido 4'-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

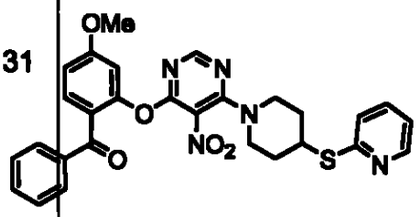
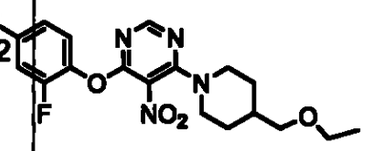
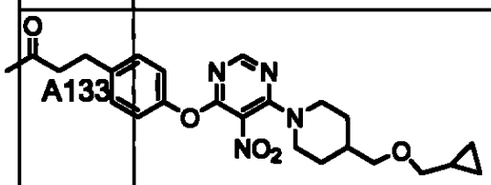
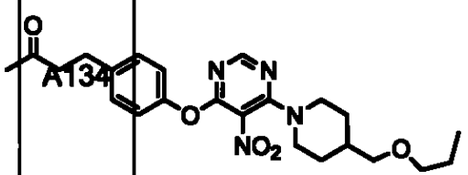
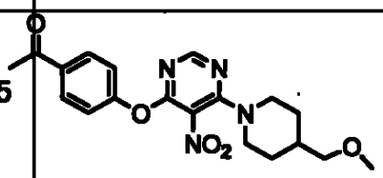
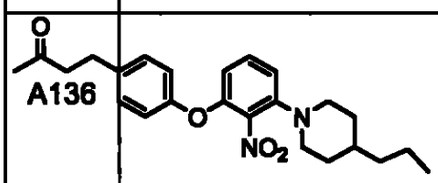
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A103		Éster de etilo del ácido 4'-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
A104		Éster de etilo del ácido 4'-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
A105		4-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-triflúormetil-piperidin-1-il)-pirimidina
A106		4-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidina
A107		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-etinil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

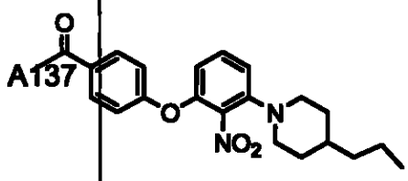
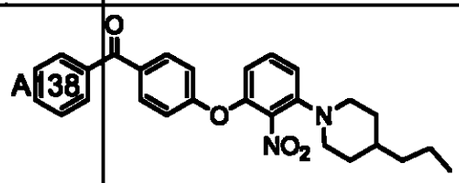
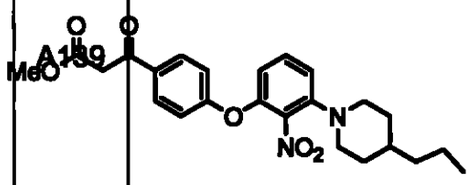
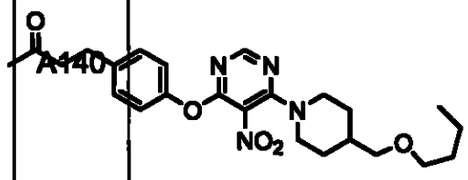
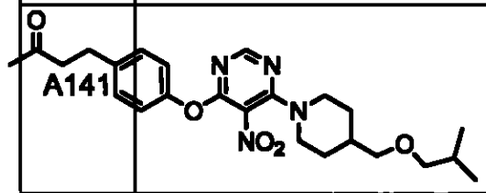
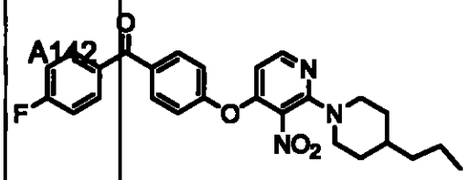
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A108		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A109		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A110		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A111		4-(3-Etinil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina
A112		4-(4-Cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina
A113		4-(2,4-Diflúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina

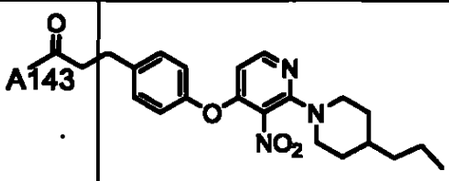
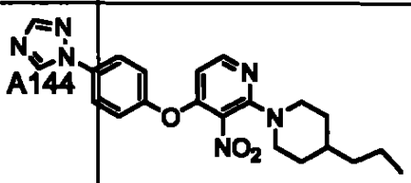
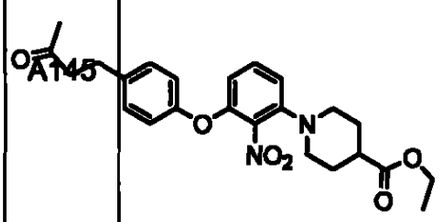
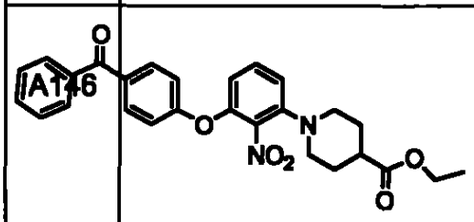
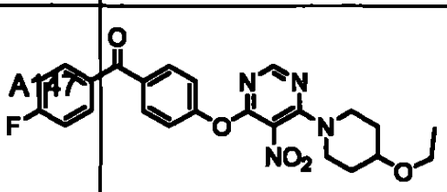
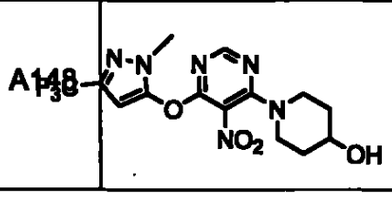
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A114		4-(4-Bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina
A115		Éster de etilo del ácido 3'-nitro-2'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico
A116		4-[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona
A117		Éster de etilo del ácido 2'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico
A118		4-(4-{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona
A119		[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-fenil-metanona

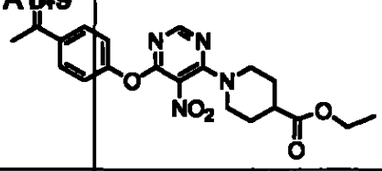
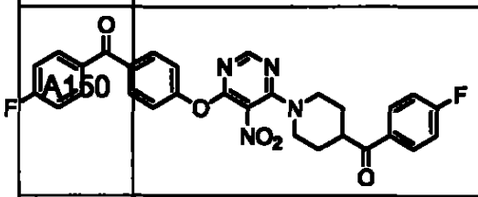
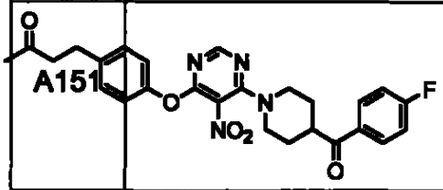
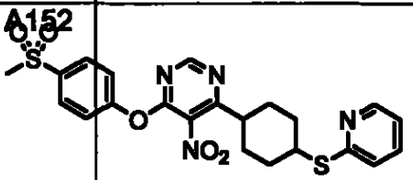
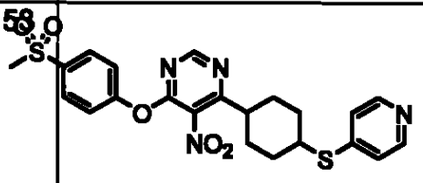
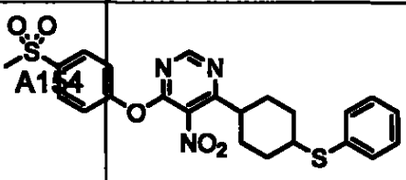
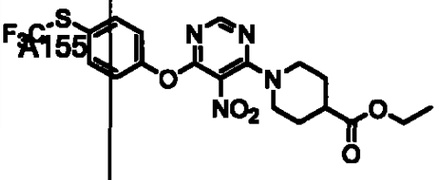
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A120		4-(4-{5-Nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona
A121		4-(4-{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona
A122		(4-{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona
A123		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
A124		(4-Flúor-fenil)-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-metanona

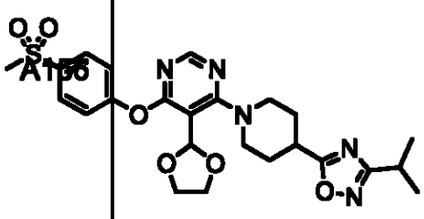
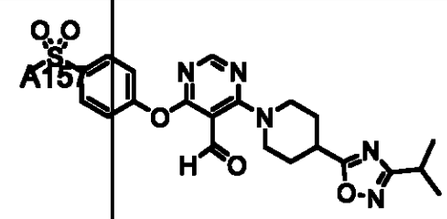
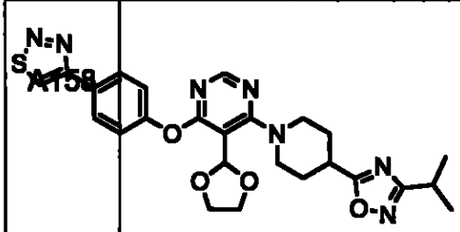
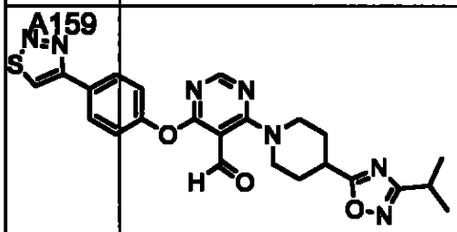
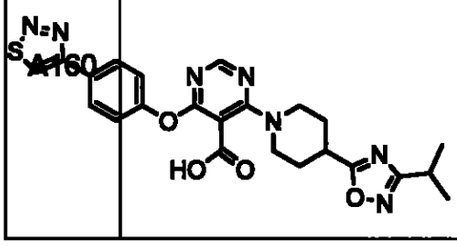
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A125		4-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina
A126		4-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina
A127		4-{4-[6-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona
A128		4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina
A129		4-{4-[6-(4-Etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona
A130		4-(2,4-Diflúor-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A131		(4-Metoxi-2-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona
A132		4-(2,4-Diflúor-fenoxi)-6-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidina
A133		4-{4-[6-(4-Ciclopropilmetoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona
A134		4-{4-[5-Nitro-6-(4-propoximetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona
A135		1-{4-[6-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-etanona
A136		4-{4-[2-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A137		1-{4-[2-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona
A138		{4-[2-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona
A139		Éster de metilo del ácido 3-{4-[2-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-3-oxo-propiónico
A140		4-{4-[6-(4-Butoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona
A141		4-{4-[6-(4-Isobutoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona
A142		(4-Flúor-fenil)-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-iloxi)-fenil]-metanona

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A143		4-[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona
A144		3'-Nitro-4-propil-4'-(4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil
A145		Éster de etilo del ácido 1-{2-nitro-3-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil}-piperidina-4-carboxílico
A146		Éster de etilo del ácido 1-[3-(4-benzoil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-carboxílico
A147		{4-[6-(4-Etoxi-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-(4-flúor-fenil)-metanona
A148		1-[6-(2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A149		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
A150		(1-{6-[4-(4-Flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-(4-flúor-fenil)-metanona
A151		4-(4-{6-[4-(4-Flúor-benzoil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona
A152		4-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina
A153		4-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina
A154		4-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-ciclohexil)-pirimidina
A155		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetilsulfanil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A156		5-[1,3]Dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina
A157		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído
A158		5-[1,3]Dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]-tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina
A159		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído
A160		Ácido 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico

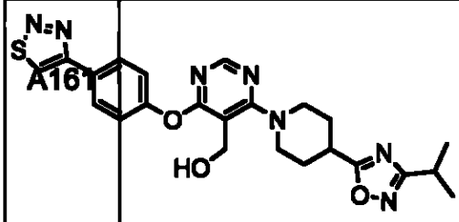
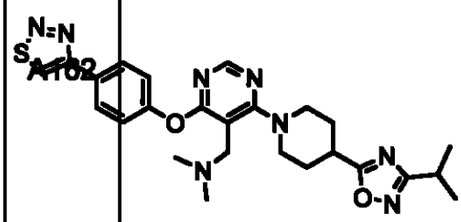
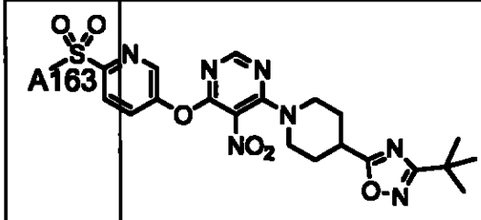
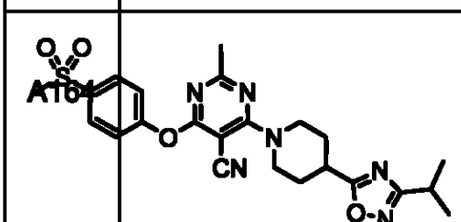
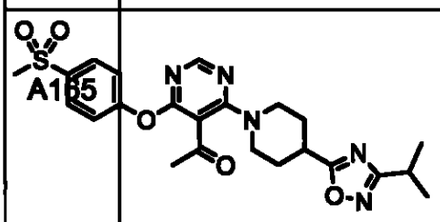
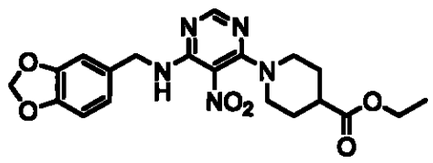
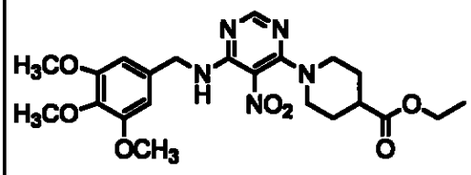
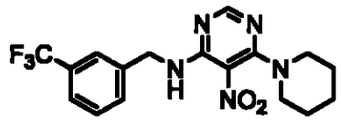
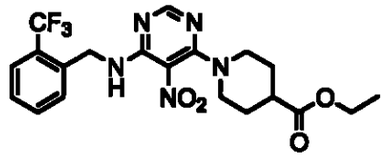
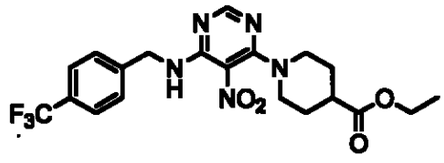
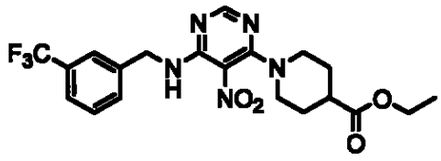
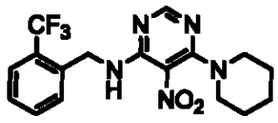
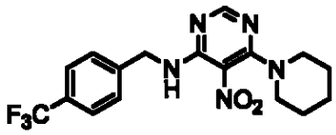
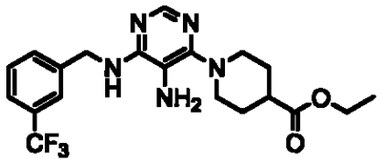
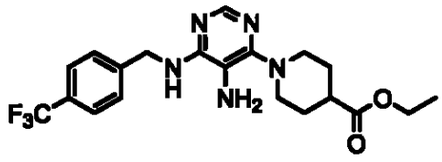
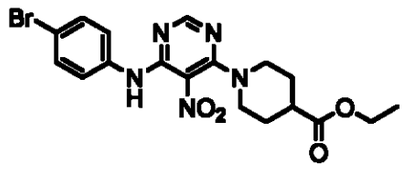
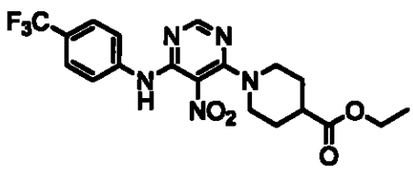
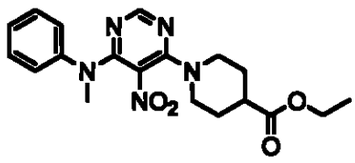
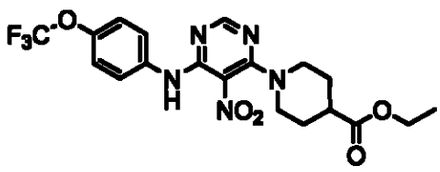
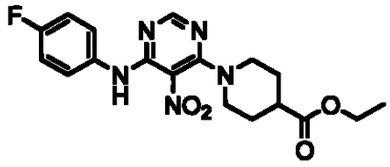
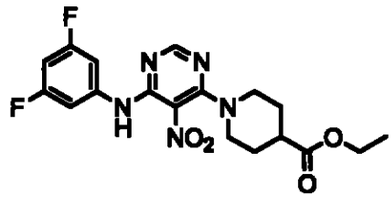
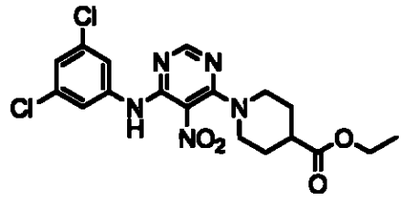
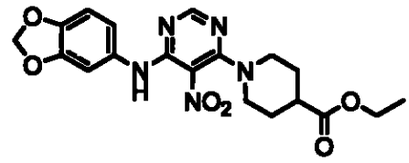
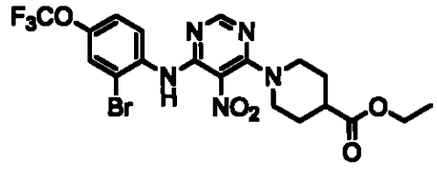
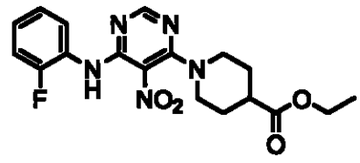
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
A161		[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-il]-metanol
A162		[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina
A163		4-[4-(3-tert-Butil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina
A164		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-pirimidina-5-carbonitrilo
A165		1-[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-5-il]-etanona

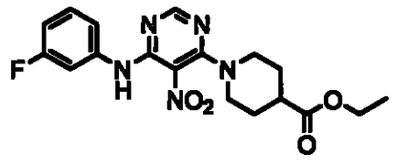
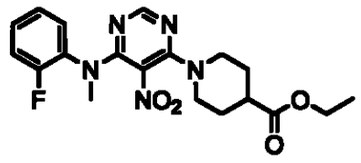
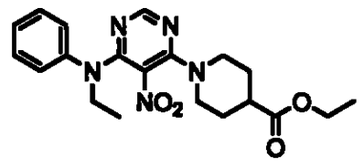
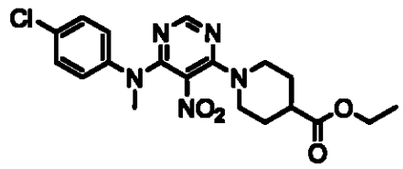
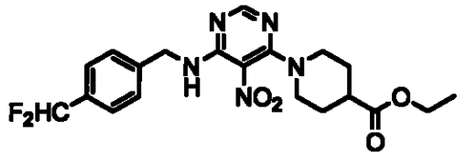
TABLA B

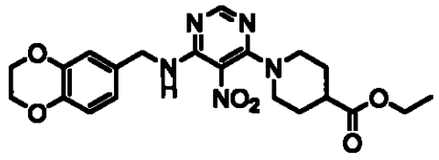
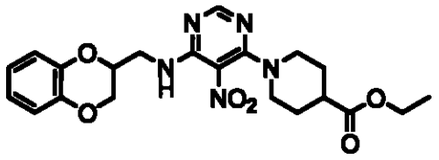
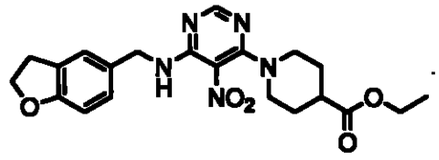
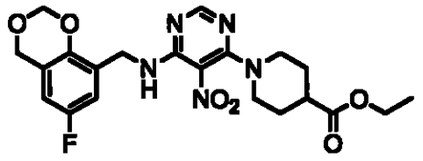
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B1		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B2		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B3		(5-Nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(3-trifluórmetil-bencil)-amina
B4		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-trifluórmetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B5		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

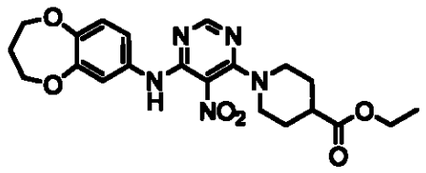
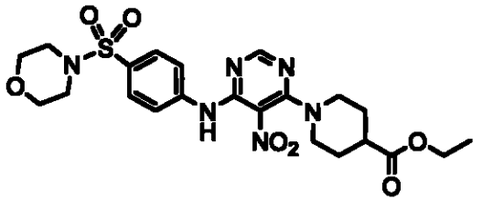
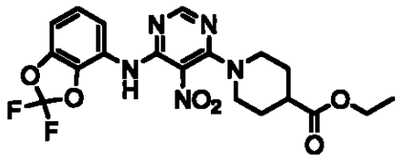
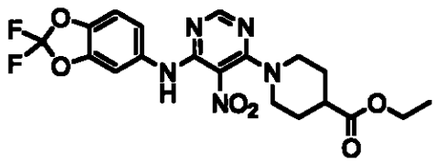
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B6		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B7		(5-Nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(2-triflúormetil-bencil)-amina
B8		(5-Nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(4-triflúormetil-bencil)-amina
B9		Éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(3-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B10		Éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(4-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

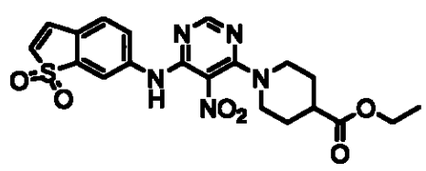
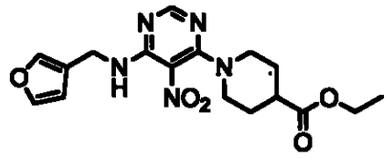
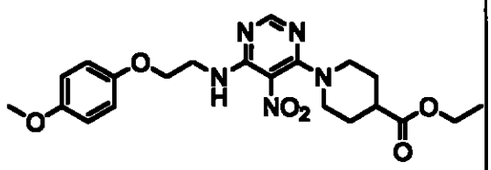
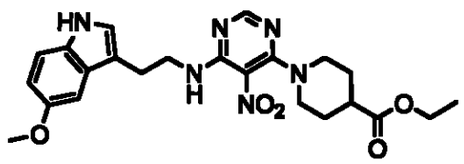
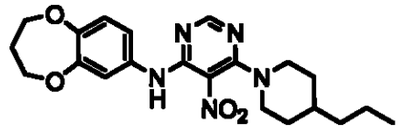
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B11		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B12		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B13		Éster de etilo del ácido 1-[6-(metil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B14		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B15		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

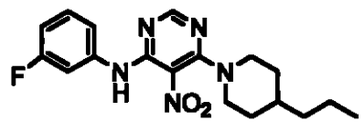
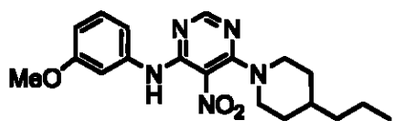
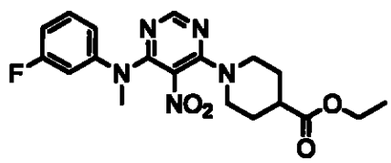
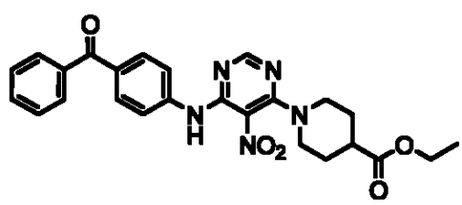
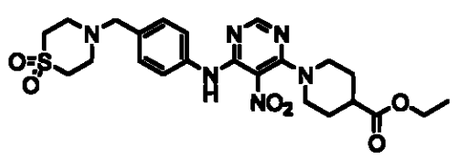
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B16		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-diflúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B17		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B18		Éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B19		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-bromo-4-triflúormetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B20		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

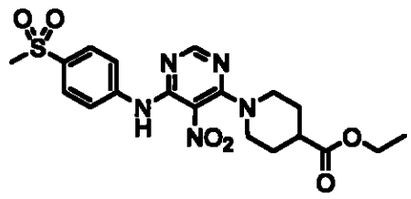
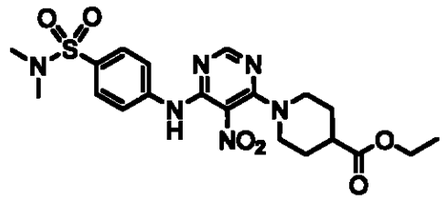
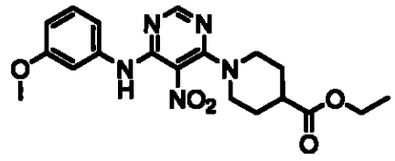
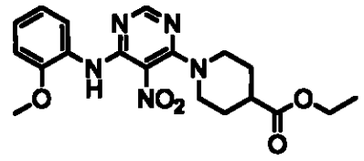
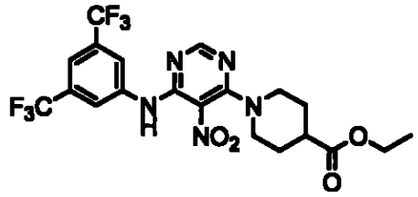
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B21		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B22		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B23		Éster de etilo del ácido 1-[6-(etil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B24		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B25		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-diflúormetil-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

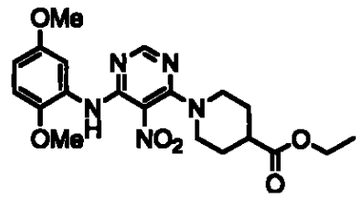
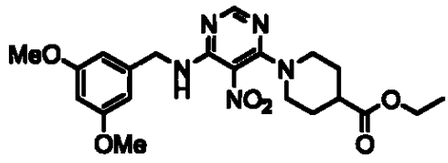
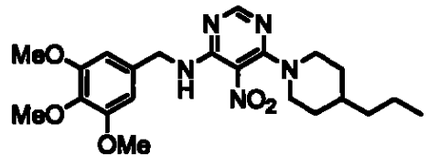
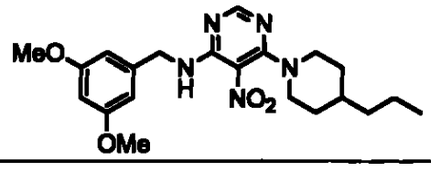
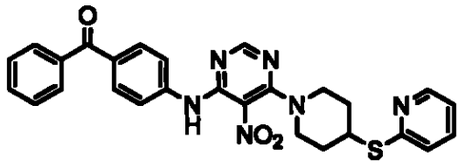
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B26		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B27		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B28		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B29		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(6-flúor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

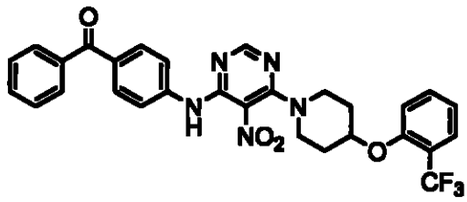
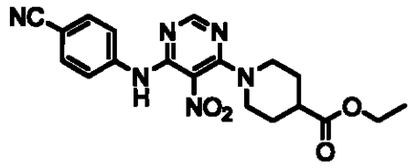
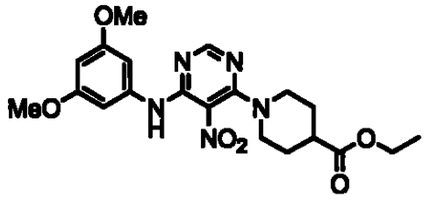
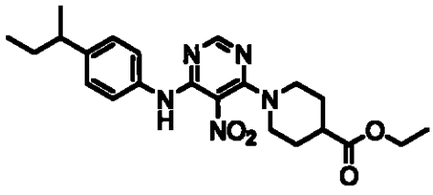
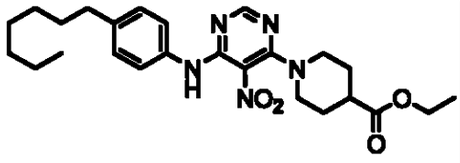
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B30		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B31		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B32		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B33		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B34		Éster de etilo del ácido 1-[6-(1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzo[b]tiofen-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B35		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(furan-3-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B36		Éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(4-metoxi-fenoxi)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B37		Éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B38		(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina

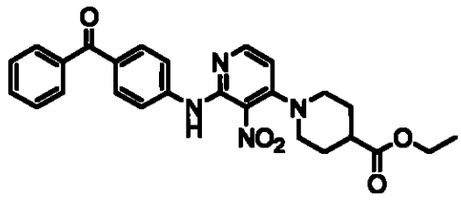
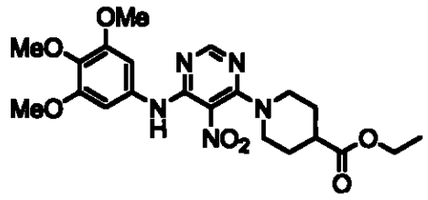
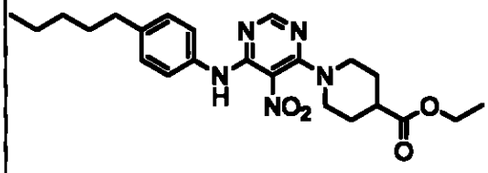
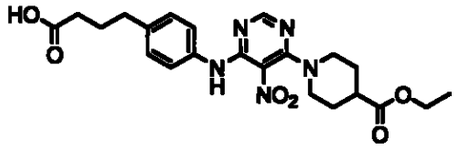
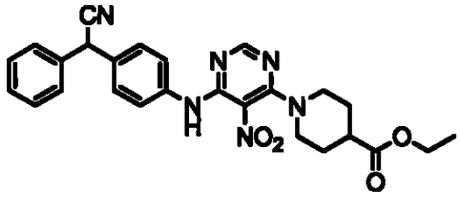
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B39		(3-Flúor-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina
B40		(3-Metoxi-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina
B41		Éster de etilo del ácido 1-{6-[(3-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B42		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B43		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

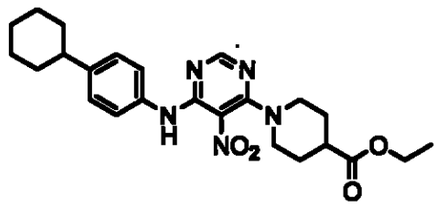
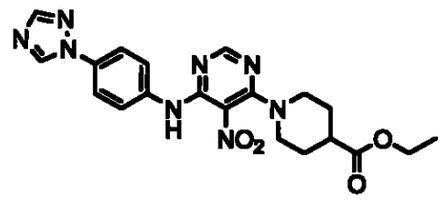
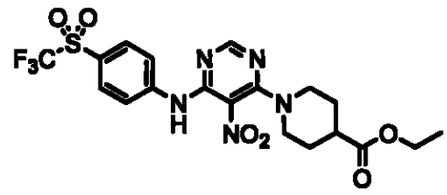
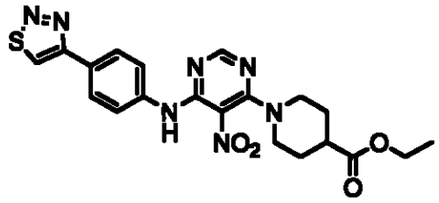
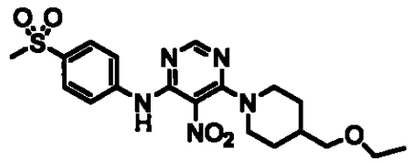
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B44		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B45		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-dimetilsulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B46		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B47		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B48		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-triflúormetil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

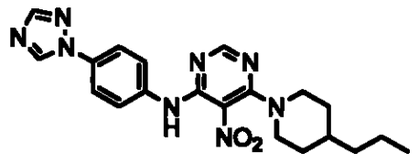
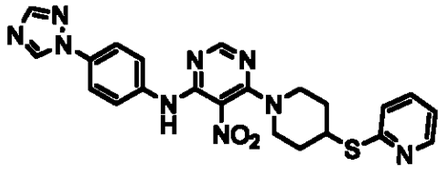
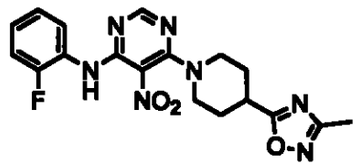
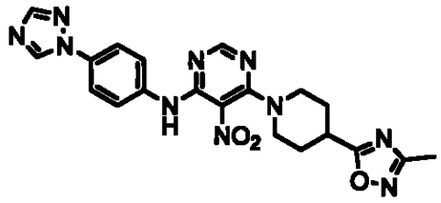
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B49		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B50		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B51		[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina
B52		(3,5-Dimetoxi-bencil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina
B53		(4-{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona

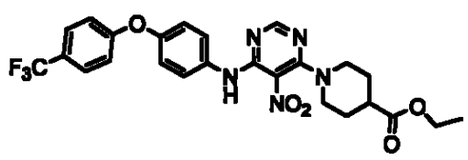
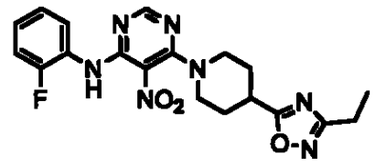
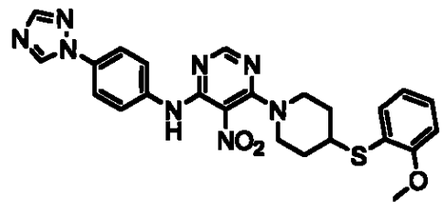
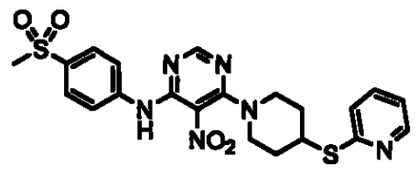
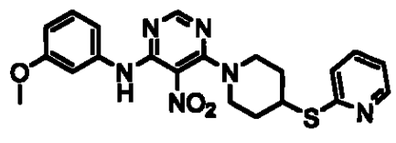
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B54		(4-{5-Nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona
B55		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciano-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B56		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B57		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-sec-butil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B58		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-heptil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

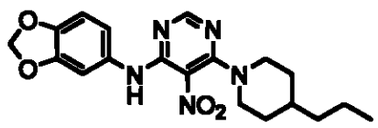
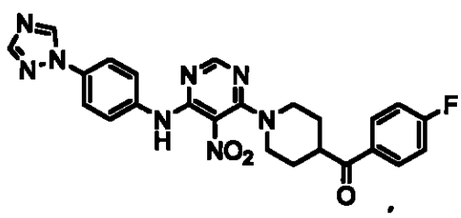
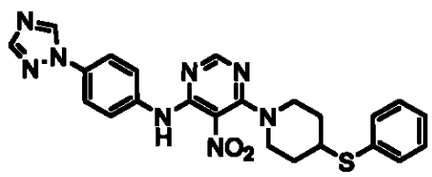
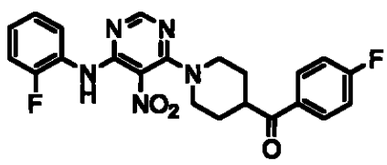
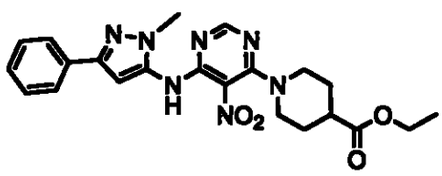
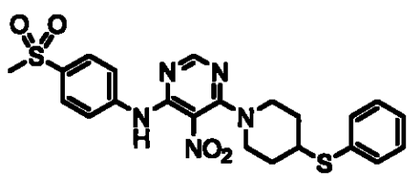
180

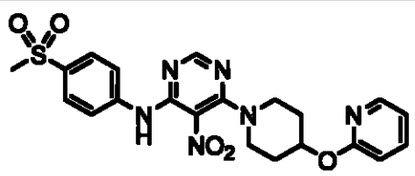
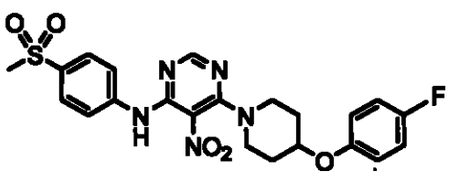
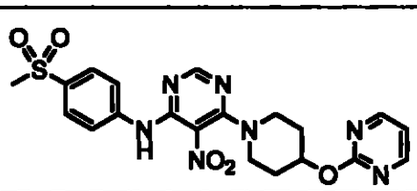
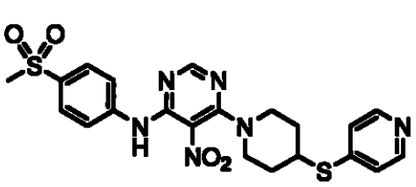
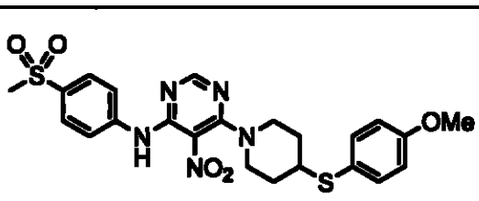
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B59		Éster de etilo del ácido 2'-(4-benzoil-fenilamino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico
B60		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B61		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pentil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B62		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(3-carboxi-propil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B63		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(ciano-fenil-metil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

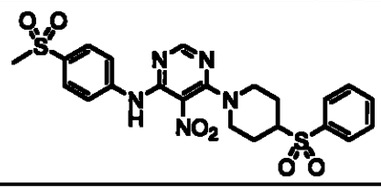
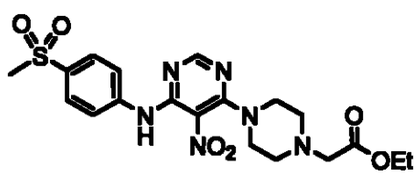
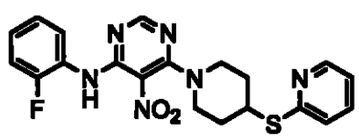
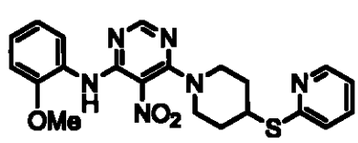
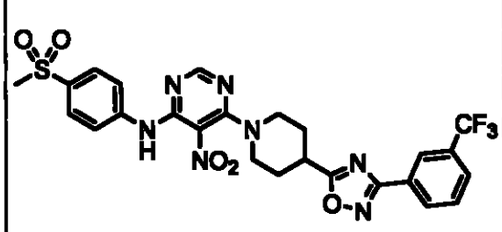
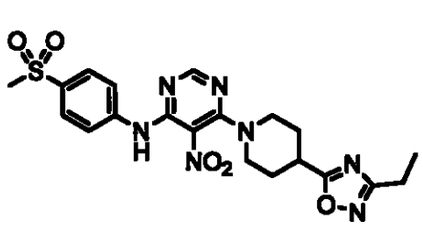
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B64		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclohexil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B65		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B66		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B67		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B68		[6-(4-Etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina

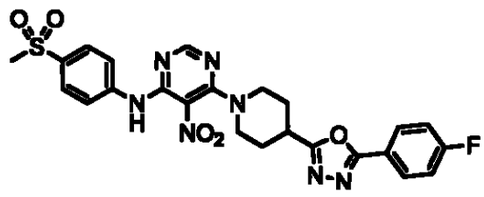
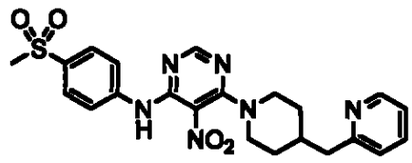
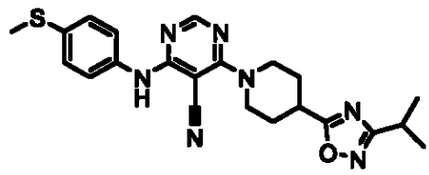
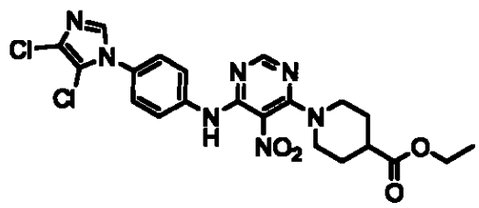
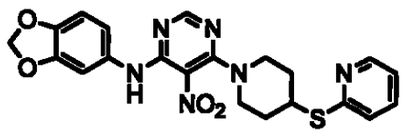
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B69		[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina
B70		{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina
B71		(2-Flúor-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina
B72		(4-Metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina
B73		{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina

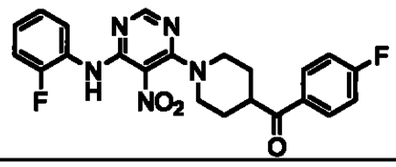
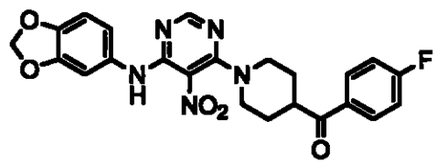
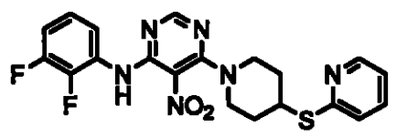
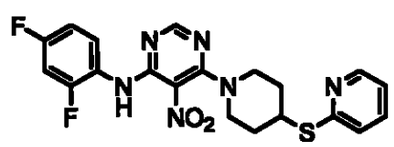
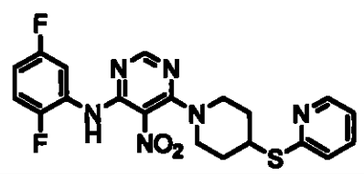
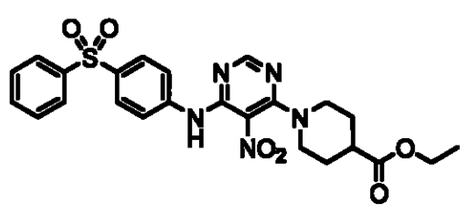
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B74		Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-triflúormetil-fenoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B75		{6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-fenil)-amina
B76		{6-[4-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina
B77		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B78		(3-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

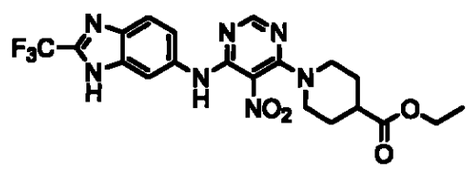
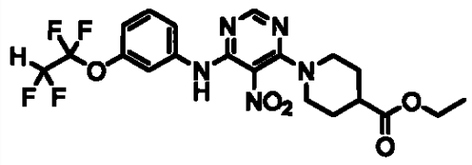
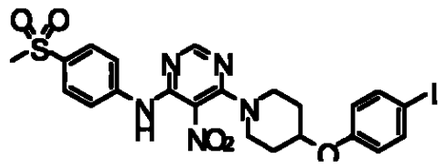
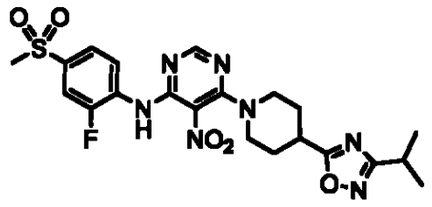
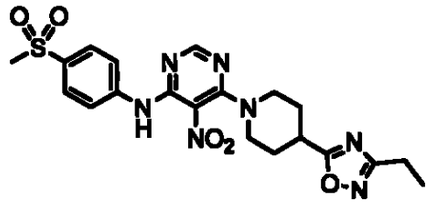
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B79		Benzo[1,3]dioxol-5-il-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina
B80		(4-Flúor-fenil)-{1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona
B81		[5-Nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina
B82		(4-Flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona
B83		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B84		(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina

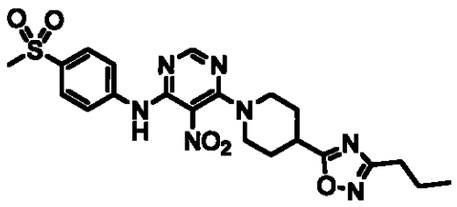
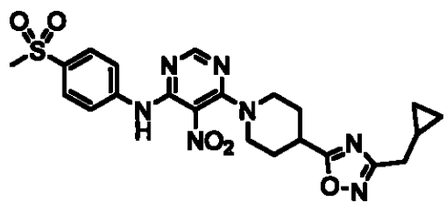
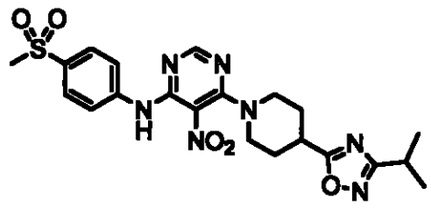
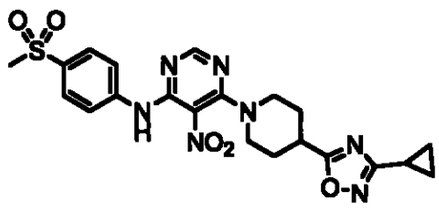
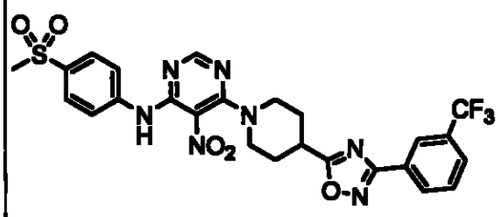
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B85		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B86		{6-[4-(4-Flúor-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B87		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B88		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B89		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B90		(4-Metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina

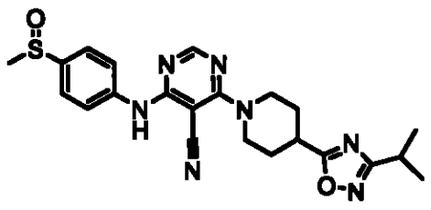
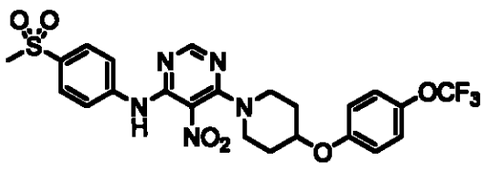
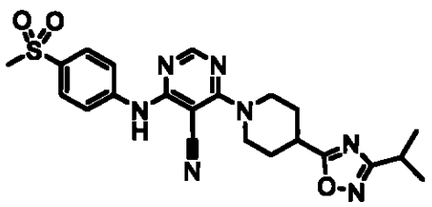
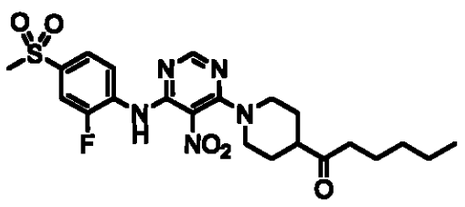
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B91		[6-(4-Bencensulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B92		Éster de etilo del ácido {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético
B93		(2-Flúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B94		2-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B95		(4-Metansulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-triflúormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina
B96		{6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

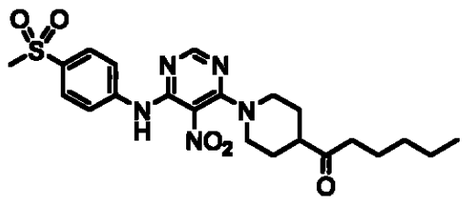
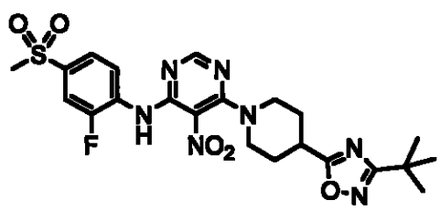
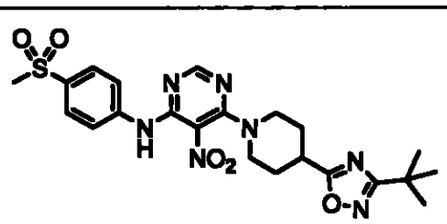
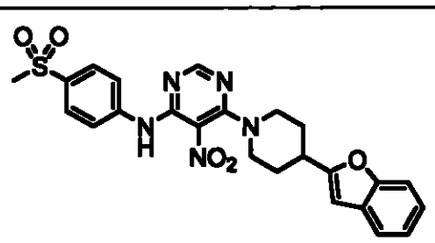
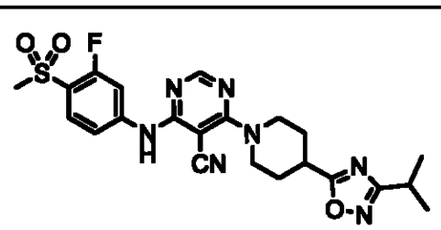
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B97		(6-{4-[5-(4-Flúor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B98		(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina
B99		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B100		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B101		Benzo[1,3]dioxol-5-il-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

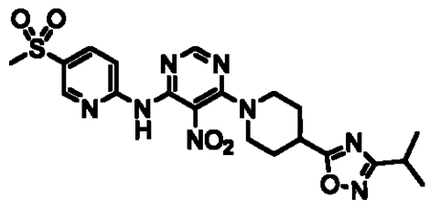
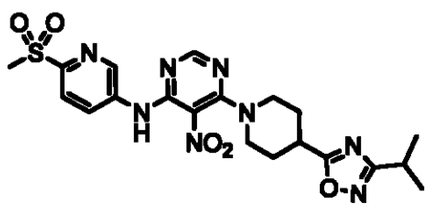
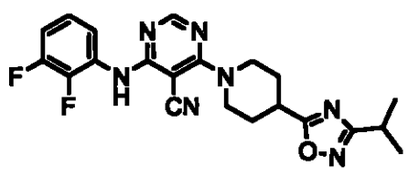
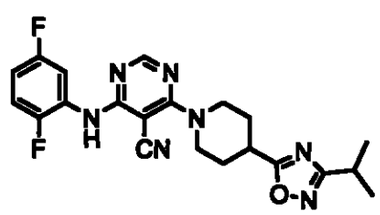
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B102		(4-Flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona
B103		{1-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-(4-flúor-fenil)-metanona
B104		(2,3-Diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B105		(2,4-Diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B106		(2,5-Diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B107		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bencensulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B108		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-3H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
B109		Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[3-(1,1,2,2-tetraflúor-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
B110		{6-[4-(4-yodo-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B111		(2-Flúor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina
B112		{6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina

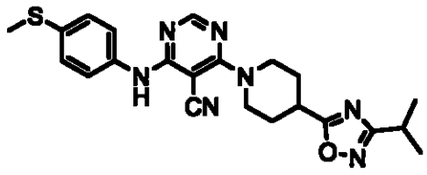
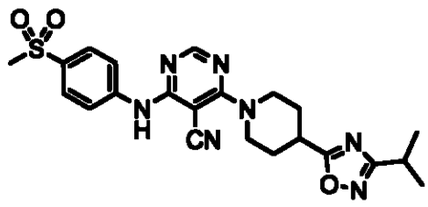
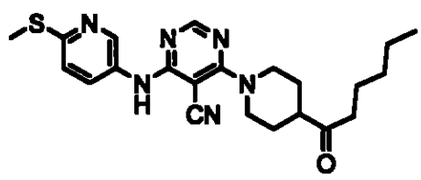
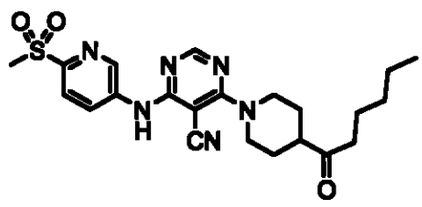
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B113		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B114		{6-[4-(3-Ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B115		{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B116		{6-[4-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B117		(4-Metansulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-triflúormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B118		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfinil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B119		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(4-trifluórmetoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina
B120		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B121		1-{1-[6-(2-Flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B122		1-{1-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona
B123		{6-[4-(3-tert-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina
B124		{6-[4-(3-tert-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B125		[6-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina
B126		4-(3-Flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B127		{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(5-metansulfonil-piridin-2-il)-amina
B128		(3-Flúor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina
B129		{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-amina
B130		4-(2,3-Diflúor-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo
B131		4-(2,5-Diflúor-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo

194

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B132		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B133		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B134		4-(4-Hexanoil-piperidin-1-il)-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B135		4-(4-Hexanoil-piperidin-1-il)-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

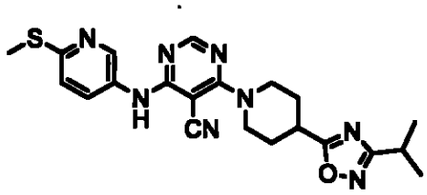
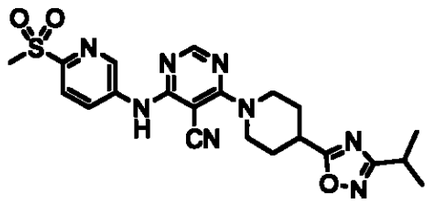
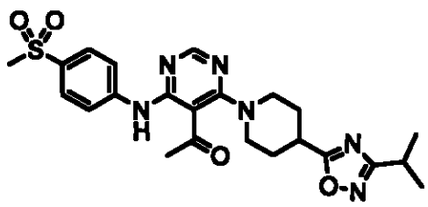
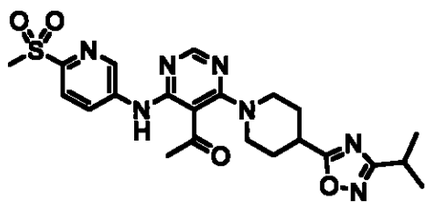
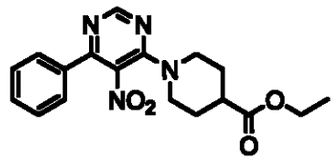
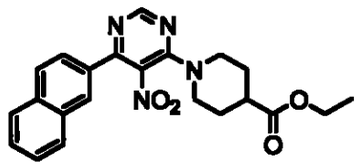
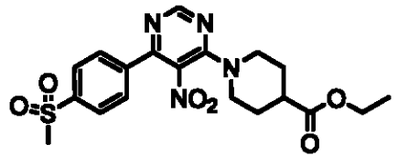
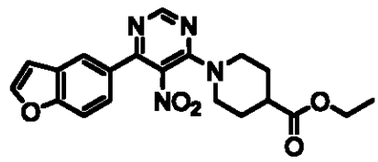
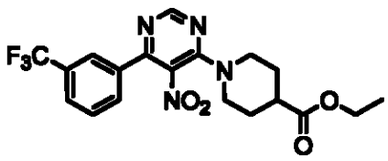
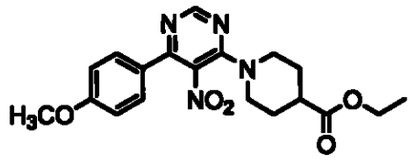
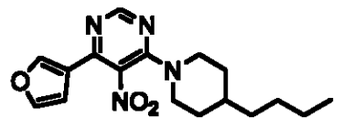
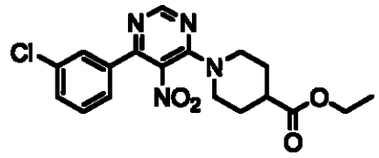
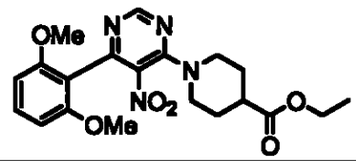
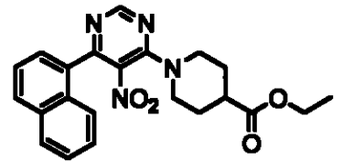
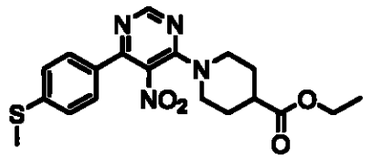
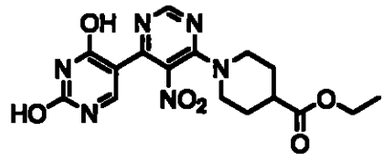
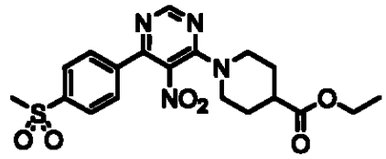
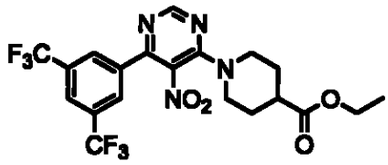
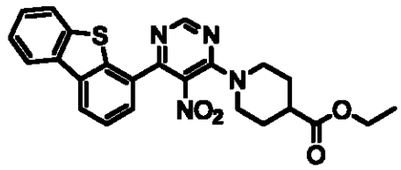
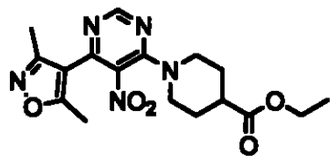
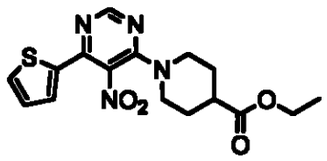
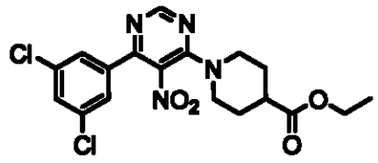
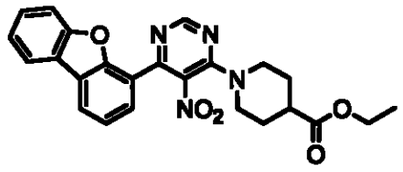
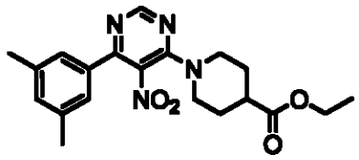
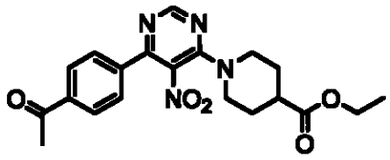
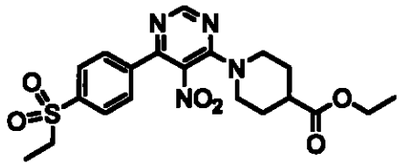
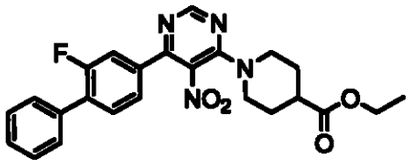
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
B136		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B137		4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
B138		1-[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenil-amino)-pirimidin-5-il]-etanona
B139		1-[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona

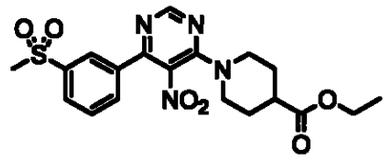
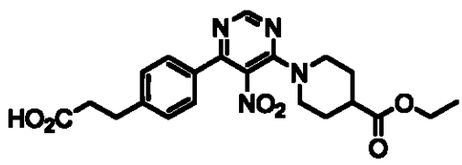
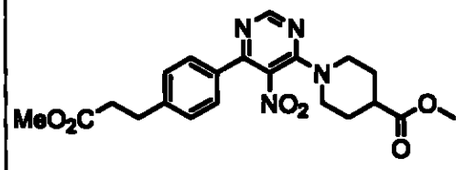
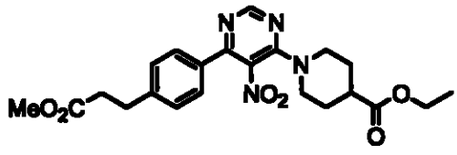
TABLA C

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
C1		Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-fenil-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
C2		Éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-2-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
C3		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C4		Éster de etilo del ácido 1-(6-benzofuran-5-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
C5		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C6		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
C7		4-(4-Butil-piperidin-1-il)-6-furan-3-il-5-nitro-pirimidina
C8		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C9		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dimetoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C10		Éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-1-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
C11		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metilsulfanil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C12		Éster de etilo del ácido 1-(2',4'-dihidroxi-5-nitro-[4,5']bipirimidinil-6-il)-piperidina-4-carboxílico

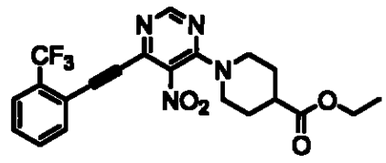
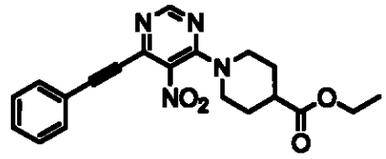
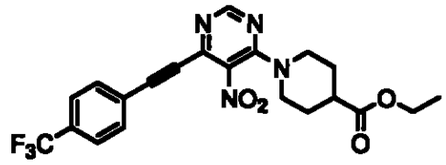
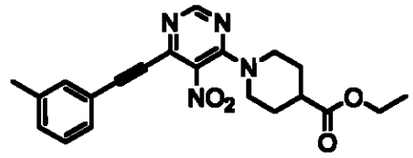
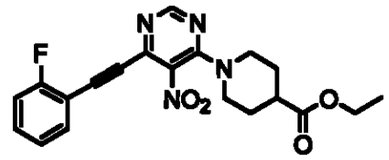
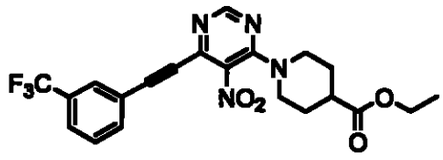
No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
C13		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C14		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-triflúormetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C15		Éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzotiofen-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
C16		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C17		Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
C18		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C19		Éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzofuran-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
C20		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C21		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C22		Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-etansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C23		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-bifenil-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
C24		Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
C25		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-carboxi-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
C26		Éster de metilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico
C27		Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico

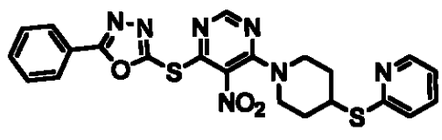
201

TABLA D

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
D1		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
D2		Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-feniletinil-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
D3		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
D4		Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-m-toliletinil-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico
D5		Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-feniletinil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico
D6		Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

202

TABLA E

No. Comp.	Estructura	Nombre Químico
E1		5-Nitro-4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina

Algunas modalidades de la presente invención incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de conformidad con cualesquiera de las modalidades de compuesto descritas en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente los compuestos de la fórmula (Ia) abarcan todos los solvatos farmacéuticamente aceptables, particularmente hidratos de los mismos. La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros que incluyen mezclas racémicas, así como en enantiómeros o diastereómeros individuales, que se erigen como un consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la fórmula(Ia). La separación de los isómeros individuales de la síntesis sintética de los isómeros individuales se realiza por la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los practicantes en el arte.

INDICACIONES

Además de los usos benéficos anteriormente mencionados para los compuestos de la presente invención descritos en la presente, los compuestos de

la invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de enfermedades adicionales. Sin limitación, estas incluyen las siguientes.

Las patologías mayormente importantes en la diabetes de tipo II son disfunción de la señalización de insulina en sus tejidos objetivo ("resistencia a la insulina") y falla de las células que producen la insulina del páncreas para secretar un grado apropiado de insulina en respuesta a una señal hiperglicémica. Las terapias actuales para tratar la última incluyen inhibidores del canal de potasio sensibles a ATP de célula β para disparar la liberación de depósitos de insulina endógenos, o la administración de insulina exógena. Ninguno de estos alcanza una normalización exacta de los niveles de glucosa sanguínea y ambos llevan el riesgo de inducir la hipoglicemia. Por estas razones, hay un intenso interés en el desarrollo de farmacéuticos que funcionen en una acción de dependiente de la glucosa esto es potenciadores de la señalización de glucosa. Los sistemas de señalización fisiológicos que funcionan de esta manera están bien caracterizados e incluyen los péptidos GLP1, GIP y PACAP. Estas hormonas por medio de su receptor acoplado a la proteína G similar para estimular la producción de cAMP en células β pancreáticas. El incremento de cAMP no parece resultar en la estimulación de la liberación de insulina durante el estado de ayuno o preprandial. Sin embargo, una serie de objetivos bioquímicos de la señalización de cAMP que incluyen el canal de potasio sensible a ATP, canales de potasio sensibles del voltaje y la maquinaria exocitótica, se modifican de tal manera que la respuesta secretora de insulina a los estímulos de glucosa postprandial se aumenta marcadamente. En consecuencia los agonistas de funcionamiento similar novedoso, GPCRs de célula β incluyendo RUP3, también estimularían la liberación de insulina endógena y en consecuencia promover la normoglicemia en

la diabetes de tipo II.

También se ha establecido que el cAMP incrementado por ejemplo, como resultado de la estimulación GLP1, promueve la proliferación de células β, inhibe la muerte de células β y de esta manera mejora la masa de isleta. Este efecto positivo en la masa de células β se espera que sea benéfico en las diabetes tanto de tipo II, donde se produce una insulina insuficiente, y la diabetes de tipo I, donde la células β se destruyen por una respuesta autoinmune inapropiada.

También está bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa en otros sistemas fisiológicos. De esta manera, es frecuente el co-desarrollo de múltiples estados de enfermedad (por ejemplo diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad o enfermedad cardiovascular en el síndrome X) o enfermedades secundarias que se presentan claramente en forma secundaria a la diabetes (por ejemplo, enfermedad de riñón, neuropatía periférica). De esta manera, se espera que el tratamiento efectivo de la condición diabética se vuelva de beneficio para tales estados de enfermedad interconectados.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen un método para la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico o complicaciones del mismo en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades, el trastorno metabólico o complicaciones del mismo es diabetes de tipo I, tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X o síndrome

metabólico. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es diabetes de tipo II. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es hiperglicemia. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es hiperlipidemia. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es hipertrigliceridemia. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es diabetes de tipo I. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es dislipidemia. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es síndrome X. En algunas modalidades, el individuo es un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un humano.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen un método para controlar o reducir el aumento de peso en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades, el individuo es un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un humano. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 hasta alrededor de 45.

Un aspecto de la presente invención concierne a un compuesto de la fórmula (Ia), como se describe en la presente, para usarse en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

En algunas modalidades de la presente invención incluyen un método para modular el receptor RUP3 que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen un método para modular el receptor RUP3 en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas modalidades, el compuesto es un agonista. En algunas modalidades, el compuesto es un agonista inverso.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen un método para modular el receptor RUP3 en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor RUP3 es la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico y complicaciones del mismo. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es hiperlipidemia. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es hipertrigliceridemia. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es diabetes de tipo I. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es dislipidemia. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es síndrome X. En algunas modalidades, el individuo es un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un humano.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen un método para modular el receptor RUP3 en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención en donde la modulación del receptor RUP3 controla o reduce el aumento de peso del individuo. En algunas modalidades, el individuo es un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un humano. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de

alrededor de 30 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 hasta alrededor de 45.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen el uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para el uso en la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico. En algunas modalidades, el trastorno metabólico es diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X, o síndrome metabólico.

Algunas modalidades de la presente invención incluyen el uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para usarse en el control o reducción del aumento de peso en un individuo. En algunas modalidades, el individuo es un mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un humano. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 18.5 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 25 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 30 hasta alrededor de 45. En algunas modalidades, el humano tiene un índice de masa corporal de alrededor de 35 hasta alrededor de 45.

Los compuestos de la presente invención se identifican como un agonista o un agonista inverso usando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, tal como un ensayo como se describe en el Ejemplo 1.

En consecuencia, los ejemplos representativos de los compuestos de la presente invención que son agonistas incluyen los siguientes:

[6-(4-bencensulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-

fenil)-amina; éster de etilo del ácido {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético; (2-flúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; {6-[4-(4-flúor-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina; (4-metansulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-trifluórmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina; {6-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-fenil)-amina; (2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoilmetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 4'-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2h-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; {6-[4-(2-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; éster de etilo del ácido 4'-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-

2h-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 4'-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2h-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; (4-metoxi-2-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona; 4-{4-[6-(4-ciclopropilmetoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[5-nitro-6-(4-propoximetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[6-(4-butoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[6-(4-isobutoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; {1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-(4-flúor-fenil)-metanona; (2,3-diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2,4-diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; éster de etilo del ácido 1-{2-nitro-3-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 3'-nitro-2'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2h-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico; 4-(4-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-{5-nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina; 4-(4-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina; 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina; 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-ciclohexil)-pirimidina; éster de etilo del ácido 1-{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-

[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-dimetilsulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; (4-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclohexil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; [6-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina; [5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; {5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (2-flúor-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (3-metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; éster de etilo del ácido 1-[6-

(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; benzo[1,3]dioxol-5-il-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (4-flúor-fenil)-{1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; [5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (4-flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; 2-metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-metansulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-trifluórmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina; {6-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina; (6-{4-[5-(4-flúor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina; (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-propionil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-[4-(3-oxo-

butil)-fenoxi]-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-benzoil-5-metoxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 3'-nitro-4'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2h-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-dimetilsulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; benzo[1,3]dioxol-5-il-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; (2,5-diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo; 5-[1,3]dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina; 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído; 5-[1,3]dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina; 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído; ácido 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico; [4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-il]-metanol; [4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina; 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfinil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; (4-

metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-[4-(4-triflúormetoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 1-{1-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona; 1-{1-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona; {6-[4-(3-tert-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-tert-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina; [6-(4-benzofuran-2-il-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina y 5-nitro-4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina.

Los ejemplos representativos de los compuestos de la presente invención que son agonistas inversos incluyen los siguientes:

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-carboxi-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de metilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-feniletinil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-m-toliletinil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de metilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; 2,6-dimetil-4-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-

pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-morfolina; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-metoxi-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; 4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina; éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-oxo-ciclohexil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-3-carboxílico; etilamida del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; 4-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidina; éster de etilo del ácido 1-[5-acetilamino-6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-diacetilamino-6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[2-(2-trifluormetil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-di-(metansulfonil)amino-6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-metil-6-(2-metil-5-trifluormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-trifluormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-benzo[1,3]oxatiol-6-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(9H-carbazol-2-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(9-oxo-9H-fluoren-2-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{5-amino-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{5-amino-6-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benciloxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-hidroxi-bencensulfonil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster 1-[2-amino-5-formil-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il ácido propiónico; éster de etilo del ácido

4-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-ciano-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; {4-[6-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona; éster de metilo del ácido 3-{4-[6-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico; 2-[6-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-5-etansulfonil-fenilamina; 4-(4-ciclopentil-fenoxi)-6-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidina; éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dicloro-4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-cloro-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cianometil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; (4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona; 4-(4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; éster de metilo del ácido 3-(4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-3-oxo-propiónico; 4-(4-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina; 4-(4-bromo-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina; 4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-bromo-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del

ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-2H-cromen-6-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetilsulfanil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; {4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona; {4-metoxi-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona; 4-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 5-nitro-4-(4-propil-piperidin-1-il)-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina; éster de metilo del ácido 3-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico; 5-etansulfonil-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenilamina; benzo[1,3]dioxol-5-il-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-diflúormetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3-etinil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; 4-(3-etinil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina; 4-(4-cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina; éster de etilo del ácido 4-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina; éste de etilo del ácido 1-[6-(3-diflúormetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; 4-[4-(4-metil-bencil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina; 4-(3-metansulfonil-pirrolidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-

iloxi)-5-nitro-pirimidina; 4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidina; 4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclopentil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 4'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; 4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-triflúormetil-piperidin-1-il)-pirimidina; 4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidina; 4-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina; 4-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona; éster de etilo del ácido 2'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico; (5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(3-triflúormetil-bencil)-amina; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; (5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(2-triflúormetil-bencil)-amina; [4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-fenil-metanona; (4-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; (4-flúor-fenil)-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-metanona; 4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina; 4-(4-metoximetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina; 4-{4-[6-(4-metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-

iloxi]-fenil}-butan-2-ona; éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[3-(1,1,2,2-tetraflúor-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-fenil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-2-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; 4-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina; 4-{4-[6-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona; 3'-nitro-4-propil-4'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; éster de etilo del ácido 1-[3-(4-benzoil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-carboxílico; {4-[6-(4-etoxi-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-(4-flúor-fenil)-metanona; 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol; 2-{1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-etanol; ácido 3-{1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-propiónico; (1-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-(4-flúor-fenil)-metanona; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetilsulfanil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; (5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(4-triflúormetil-bencil)-amina; éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(3-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(4-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(metil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-

piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[(6-flúor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(1,1-dioxo-1H-1λ^6-benzo[b]tiofen-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[(furan-3-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(4-metoxi-fenoxi)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; (3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (3-flúor-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (3-metoxi-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; éster de etilo del ácido 1-{6-[(3-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-trifluórmetil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-heptil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 2'-

(4-benzoil-fenilamino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pentil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(3-carboxi-propil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; [5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina; (3,5-dimetoxi-bencil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (4-{5-nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-diflúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-bromo-4-triflúormetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[(2-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(etil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-diflúormetil-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciano-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-sec-butil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(ciano-fenil-metil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-triflúormetil-fenoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bencensulfonil-fenilamino)-5-nitro-

222

pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-3H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(6-benzofuran-5-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; 4-(4-butil-piperidin-1-il)-6-furan-3-il-5-nitro-pirimidina; éster de etilo del ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dimetoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-1-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metilsulfanil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(2',4'-dihidroxi-5-nitro-[4,5']bipirimidinil-6-il)-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-triflúormetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzotiofen-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; 4-(2,4-diflúor-fenoxi)-6-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidina; 1-{4-[6-(4-metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-etanona; 4-{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; 1-{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona; {4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona; éster de metilo del ácido 3-{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-3-oxo-propiónico; (4-flúor-fenil)-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-iloxi)-fenil]-metanona; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzofuran-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(4-etansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-bifenil-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-feniletinil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico y éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico.

Composiciones farmacéuticas

Algunas modalidades de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de conformidad con cualesquiera de las modalidades de compuesto descritas en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la presente invención puede formularse en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas por aquellos en el arte. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados, aparte de aquellos mencionados en la presente, están disponibles para aquellos en el arte; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980, Mack Publishing Co., (Oslo et al., eds.) y la versión más actual.

Aunque es posible que, por el uso en la profilaxis o el tratamiento, el compuesto de la invención pueda tener un uso alternativo al administrarse como

un químico crudo o puro, es preferible, sin embargo, presentar el compuesto o el ingrediente activo como una formulación farmacéutica o composición que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona de esta manera además formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo y/o ingredientes profilácticos. Los portadores deberán ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y no demasiado perjudiciales al receptor del mismo.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas apropiadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, sub-cutánea e intravenosa), o en una forma apropiada para la administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, portador o diluyente convencional, puede colocarse de esta manera en la forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de la misma, y en tal forma puede emplearse como sólidos tales como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con el mismo, todas para el uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria de la misma pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosis unitaria pueden contener cualquier cantidad

efectiva apropiada del ingrediente activo en proporción con el rango de dosis diario pretendido a emplearse.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en una forma de una unidad de dosis que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Los ejemplos de tales unidades de dosis son cápsulas, tabletas, polvos, gránulos o suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa de sodio; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo puede también administrarse por inyección como una composición en donde, por ejemplo, solución salina, dextrosa o agua pueden usarse como un portador farmacéuticamente aceptable apropiado.

La dosis cuando se usan los compuestos de la fórmula (Ia) puede variar dentro de límites amplios, y como es regular y conocido por el médico, se confecciona para las condiciones individuales en cada caso individual. Depende como por ejemplo, de la naturaleza y severidad de la enfermedad a tratarse, en la condición del paciente, en el compuesto empleado o en si un estado de enfermedad aguda o crónica se trata o la profilaxis se conduce o en si los compuestos activos adicionales se administran además de los compuestos de la fórmula (Ia). Las dosis representativas de la presente invención incluyen, alrededor de 0.01 mg hasta alrededor de 1000 mg, alrededor de 0.01 hasta alrededor de 750 mg, alrededor de 0.01 hasta alrededor de 500 mg, 0.01 hasta

alrededor de 250 mg, 0.01 mg hasta alrededor de 200 mg, alrededor de 0.01 mg hasta 150 mg, alrededor de 0.01 hasta alrededor de 100 mg, y alrededor de 0.01 mg hasta alrededor de 75 mg. Las dosis múltiples pueden administrarse durante el día, especialmente cantidades relativamente grandes se considera que se necesitan, por ejemplo, 2, 3 ó 4 dosis. Si es apropiado, dependiendo del comportamiento individual y como sea apropiado por el médico de los pacientes o el cuidador, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de la dosis diaria.

La cantidad de ingrediente activo, o sal activa o derivado del mismo, requerida para usarse en tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición a tratarse y la edad y condición del paciente, y por último estará a discreción del médico o clínico que atiende. En general, alguien experto en la técnica entenderá cómo extrapolar los datos in vivo obtenidos en un sistema de modelo típicamente un modelo animal, a otro, tal como un humano. Típicamente, los modelos animales incluyen, pero no se limitan a, los modelos de diabetes de roedores como se describe en el ejemplo 6, infra (otros modelos de animal se han reportado por Reed and Scribner in Diabetes, Obesity and Metabolism, 1, 1999, 75-86). En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden meramente basarse en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un humano, sin embargo, más frecuentemente, estas extrapolaciones no se basan simplemente en los pesos, sino al contrario incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición médica del paciente, y la severidad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como

la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular empleado, si el sistema de entrega de fármaco se utiliza, en si un estado de enfermedad agudo o crónico se trata o la profilaxis se conduce o en si los compuestos activos adicionales se administran además de los compuestos de la fórmula (Ia) como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosis para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de conformidad con una variedad de factores como se cita arriba. De esta manera, el régimen de dosis actual empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de un régimen de dosis preferido y alguien de habilidad en la técnica reconocerá que la dosis y el régimen de dosis que está fuera de estos rangos típicos puede probarse y, donde sea apropiado, puede usarse en los métodos de esta invención.

La dosis deseada puede convenientemente presentarse en una dosis sencilla o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La sub-dosis por sí misma puede dividirse además, por ejemplo, en un número de administraciones ligeramente espaciadas discretas. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando cantidades relativamente grandes se administran como se juzga apropiado, en varias por ejemplo 2, 3 ó 4 administraciones en partes. Si es apropiado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviar en dirección ascendente o en dirección descendente de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosis oral y parenteral. Será obvio para aquellos expertos en la técnica que las siguientes formas de dosis pueden comprender,

como el componente activo, ya sea un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección de un portador farmacéuticamente aceptable apropiado puede ser ya sea sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, saquitos, supositorios y gránulos dispersables. El portador sólido puede ser una o más substancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservadores, agentes desintegrantes de la tableta o un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo está en mezcla con el portador que tiene la capacidad de enlace necesaria en proporciones apropiadas y compactado a la forma y tamaño deseado.

Los polvos y tabletas pueden contener cantidades en porcentaje variantes del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o tableta puede contener desde 0.5 hasta alrededor de 90% del compuesto activo; sin embargo, un técnico conocerá cuando cantidades fuera de este rango son necesarias. Los portadores apropiados para polvos y tabletas son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con el material encapsulante como portador proporcionando una cápsula en la cual el componente activo, con o sin portadores,

se rodea por una barrera, que de esta manera está en asociación con ella. Similarmente, se incluyen saquitos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, saquitos y pastillas pueden usarse como formas sólidas apropiadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente en ésta, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vacía entonces en moldes de tamaño conveniente, se permite que enfríen, y por ello se solidifican.

Las formulaciones apropiadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o rocíos que contienen además del ingrediente activo portadores tales como los que se conocen en el arte por ser apropiados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas de inyección parenteral pueden formularse como soluciones en una solución de polietilen glicol acuosa. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de conformidad con el arte conocido usando agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse son agua, solución Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles, fijos, se emplean convencionalmente

como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de conformidad con la presente invención pueden formularse de esta manera para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en una forma de dosis unitaria en ampolletas, jeringas pre-llenadas, infusión en volumen pequeño o recipientes de dosis múltiple con un conservador agregado. Las composiciones farmacéuticas, pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, puede contener agentes de formulación tal como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislado aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución, para constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo agua libre de pirógeno estéril, antes de usarse.

Las soluciones acuosas apropiadas para uso oral pueden prepararse al disolver el componente activo en agua y agregar colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y de espesor apropiado como se desee.

Las suspensiones acuosas apropiadas para uso oral pueden hacerse al dispersar el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, rápidamente antes de usarse, a preparaciones de forma líquida para

administración oral. Tales formas líquidas se incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, soluciones amortiguadoras, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para administración tópica a la epidermis, los compuestos de conformidad con la invención pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdermal.

Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa, con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes apropiados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa o generalmente también contiene uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión agentes espesantes o agentes colorantes.

Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia y tragacanto; las pastillas comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y los lavados bucales comprenden el ingrediente activo en un portador líquido apropiado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o rocío. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma sencilla o de dosis múltiple. En el último caso de un gotero o pipeta, este puede realizarse por el paciente con la administración de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o

suspensión. En el caso de un rocío, este puede realizarse por ejemplo por medio de una bomba de rocío atomizada medida.

La administración al tracto respiratorio también puede realizarse por medio de una formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo se proporciona en un empaque presurizado con un propelente apropiado. Si los compuestos de la fórmula(la) o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un rocío, nebulizador, una bomba nebulizadora, un aparato de inhalación, un inhalador por medición o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para administración de los compuestos de la fórmula (la) como un aerosol pueden prepararse por compuestos bien conocidos por la persona hábil en el arte. Para su preparación, por ejemplo, las soluciones o dispersiones de los compuestos de la fórmula (la) en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas apropiadas pueden emplearse usando aditivos regulares, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores apropiados, aumentadores de la absorción para incrementar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si es apropiado, propelentes regulares por ejemplo los que incluyen dióxido de carbono, CFC tales como diclorodiflúormetano, tricloroflúormetano, o diclorotetraflúoretano; y similares. El aerosol puede también contener convenientemente un tensoactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse por la condición y una válvula de medición.

En formulaciones pretendidas para administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, los compuestos generalmente tienen un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 10 micrones o menos. Tal

tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en el arte, por ejemplo por micronización. Cuando se desea, las formulaciones adaptadas para dar una liberación sostenida del ingrediente activo pueden emplearse.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo apropiada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en una forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o empaques de ampolletas de las cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas preferiblemente están en formas de dosis unitarias. En tal forma, la preparación se sub-divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empacada, el empaque contener cantidades discretas de preparación, tales como tabletas empacadas, cápsulas, y polvos en viales o ampolletas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, tableta, saquito o pastilla por si misma, o puede tener el número apropiado de cualesquiera de estas en una forma empacada.

Las tabletas o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa son composiciones preferidas.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que se trasforman rápidamente in vivo para proporcionar el compuesto pre-cursor de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Una discusión a fondo se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems"

Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association Pergamon Press, 1987, ambas de las cuales se incorporan en la presente para referencia.

Terapia/Profilaxis de Combinación

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como un agente farmacéutico activo único como se describe en la presente arriba, también pueden usarse en combinación con uno o más agentes que pertenecen a la clase de fármacos conocidos como inhibidores de α-glucosidasa, inhibidores de la aldosa reductasa, biguanidas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, compuestos de fibrato, aumentadores del catabolismo de LDL e inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (ACE).

Los inhibidores de α-Glucosidasa pertenecen a la clase de fármacos que inhiben competitivamente las enzimas digestivas tales como α–amilasa, maltasa, α-dextrinasa, sucrasa, etc., en el páncreas y/o el intestino delgado. La inhibición reversible por inhibidores α-glucosidasa retarda, disminuye o de otra manera reduce los niveles de glucosa sanguíneo al retardar la digestión de almidón y azúcares. Algunos ejemplos representativos de inhibidores de α-glucosidasa incluyen acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (nombre genérico; voglibosa), miglitol, e inhibidores de α-glucosidasa conocidos en el arte.

La clase de inhibidores de aldosa reductasa son fármacos que inhiben la enzima limitante de la relación de primera etapa en la trayectoria de poliol que previene o detiene complicaciones diabéticas. En el estado hiperglicémico de diabetes, la utilización de glucosa en la trayectoria de poliol se incrementa y el exceso de sorbitol acumulado intracelularmente, como consecuencia actúa como

una toxina de tejido y por lo tanto evoca el inicio de complicaciones tales como neuropatía diabética, retinopatía, y nefropatía. Los ejemplos de los inhibidores de aldosa reductasa incluyen tolurestat; epalrestat; ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazina-4-acético; 2,7-diflúorespiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (nombre genérico: imirestat); ácido acético 3-[(4-bromo-2-flúorfenil)metil]-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolina (nombre genérico: zenarestat); 6-flúor-2,3-dihidro-2',5'-dioxo-espiro[4H]-1-benzopiran-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida (SNK-860); zopolrestat; sorbinil; y 1-[(3-bromo-2-benzofuranil)sulfonil]-2,4-imidazolidinadiona (M-16209), e inhibidores de la aldosa reductasa conocidos en el arte.

Las biguanidas son una clase de fármacos que estimulan la glicolisis anaeróbica, incrementan la sensibilidad a la insulina en el tejido periférico, inhiben la absorción de glucosa del intestino, suprimen la gluconeogénesis hepática, e inhiben la oxidación de ácido graso. Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformina, medformina, buformina y biguanidas conocidas en el arte.

Los compuestos de estatina pertenecen a la clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en la sangre al inhibir la hidroximetilglutalil CoA (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima limitada por la relación en la biosíntesis del colesterol. La estatina que inhibe esta reductasa disminuye las concentraciones de LDL en el suero al sobre-regular la actividad de los receptores LDL y es responsable de la limpieza de LDL de la sangre. Los ejemplos de compuestos de estatina incluyen rosuvastatina, pravastatina, y su sal de sodio, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, e inhibidores de la HMG-CoA reductasa conocidos en el arte.

Los inhibidores de la síntesis de escualeno pertenecen a la clase de

fármacos que reducen los niveles de colesterol en la sangre al inhibir la síntesis del escualeno. Los ejemplos de inhibidores de la síntesis de escualeno incluyen ácido (S)-α-[bis[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)metoxi]fosfinil]-3-fenoxibencenbutansulfónico, sal de mono potasio (BMS-188494) e inhibidores de la síntesis de escualeno conocidos en el arte.

Los compuestos de fibrato pertenecen a la clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en la sangre al inhibir la síntesis y secreción de triglicéridos en el hígado y activan la lipoproteína lipasa. Los fibratos se conocen por activar los receptores activados por proliferadores de peroxisoma e inducen la expresión de la lipoproteína lipasa. Los ejemplos de compuestos de fibrato incluyen bezafibrato, beclobrato, benifibrato, ciplofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, y fibratos conocidos en la técnica.

Los aumentadores del catabolismo LDL (lipoproteína de baja densidad) pertenecen a la clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en la sangre al incrementar el número de receptores LDL (lipoproteína de baja densidad), los ejemplos incluyen aumentadores del catabolismo de LDL conocidos en el arte.

Los inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (ACE) pertenecen a la clase de fármacos que reducen parcialmente los niveles de glucosa en la sangre así como reducen la presión sanguínea al inhibir las enzimas que convierten la angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril; ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, espirapril, temocapril, trandolapril, e inhibidores

de la enzima que convierte la angiotensina conocidos en el arte.

Los aumentadores de la secreción de insulina pertenecen a la clase de fármacos que tienen la propiedad de promover la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Los ejemplos de aumentadores de la secreción de insulina incluyen sulfonilureas (SU). Las sulfonilureas (SU) son fármacos que promueven la secreción de insulina de las células β pancreáticas al transmitir señales de secreción de insulina por medio de receptores SU en las membranas celulares. Los ejemplos de las sulfonilureas incluyen tolbutamida; cloropropamida; tolazamida; acetohexamida; 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-bencensulfonamida (nombre genérico: glicopiramida) o estas sales de amonio; glibenclamida (gliburida); glicazida; 1-butil-3-metanilurea; carbutamida; glibonurida; glipizida; gliquidona; glisoxepida; glibutiazolo; glibuzolo; glihexamida; glimidina; glipinamida; fenbutamida; tolciclamida, glimepirida, y otros aumentadores de la secreción de insulina conocidos en el arte. Otros aumentadores de la secreción de insulina incluyen N-[[4-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil]-D-fenilalanina (Nateglinida); calcio (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinilcarbonil)propionato dihidrato (Mitiglinida, KAD-1229); y otros aumentadores de secreción de insulina conocidos en el arte.

Las tiazolidindionas pertenecen a la clase de fármacos más comúnmente conocidos como TZDs. Los ejemplos de tiazolidindionas incluyen rosiglitazona, pioglitazona, y tiazolidindionas conocidos en la técnica.

Algunas modalidades de la invención incluyen, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor de α-glucosidasa, un

inhibidor de la aldosa reductasa, una biguanida, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la síntesis de escualeno, un compuesto de fibrato, un aumentador del catabolismo de LDL y un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina. En otra modalidad, la composición farmacéutica es un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Todavía en otra modalidad, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste de prevastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina y lipitor.

De conformidad con la presente invención, la combinación puede usarse al mezclar los respectivos componentes activos ya sea todos juntos o independientemente con un portador, excipiente, aglutinante, diluyente, fisiológicamente aceptable, etc., como se describe en la presente arriba, y administrar la mezcla o mezclas ya sea oralmente o no oralmente como una composición farmacéutica. Donde el compuesto o una mezcla de los compuestos de la fórmula (Ia) se administran como una terapia o profilaxis de combinación con otro compuesto activo, los agentes terapéuticos pueden formularse, como una composición farmacéuticas separada dada al mismo tiempo o a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden darse como una composición sencilla.

Otra utilidad

Otro objeto de la presente invención, se relaciona con compuestos radioetiquetados de la fórmula (Ia) que serán útiles no sólo en la formación de radioimágenes, sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar RUP3 en muestras de tejido, incluyendo humano y para identificar ligandos RUP3 por la inhibición del enlace de un compuesto radioetiquetado. Además, es un objeto de esta invención desarrollar nuevos ensayos RUP3 de los

cuales comprenden tales compuestos radioetiquetados.

Los radionúclidos apropiados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^{3}H (también escrito como T), ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{15}O, ^{13}N, ^{35}S y ^{77}Br. El radionúclido que se incorpora en los actuales compuestos radioetiquetados dependerá de la aplicación específica de tal compuesto radioetiquetado. De esta manera, para etiquetado de RUP3 in vitro y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S o ^{82}Br generalmente serán más útiles. Para aplicaciones de formación de radioimagen ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{75}Br, o ^{77}Br serán generalmente más útiles.

Se entenderá que "radioetiquetado" o "compuesto etiquetado" es un compuesto de la fórmula (Ia) que incorpora al menos un radionúclido. En algunas modalidades, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br; en algunas modalidades, el radionúclido es ^{3}H o 14C. Por otro lado, se entenderá que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser ya sea el isótopo más comúnmente presentado de tales átomos o el radioisótopo más insuficiente o el isótopo no radioactivo.

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos incluyen aquellos aplicables a aquellos compuestos de la presente invención que son bien conocidos en el arte e incluyen incorporar niveles activos de tritio en moléculas objetivo incluyen: A. Reducción catalítica con gas de tritio – este procedimiento normalmente proporciona productos de alta actividad específica y requiere precursores halogenados o no saturados. B. La reducción con borohidrato de sodio [^{3}H] – Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como

aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares. C. Reducción con hidruro de aluminio litio [^{3}H]. Este procedimiento ofrece productos a casi las actividades teóricas específicas. También requiere de precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares. D. Etiquetado por exposición a gas de tritio. Este procedimiento involucra exponer precursores que contienen protones intercambiables a gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado E. N-metilación usando yoduro de metilo [^{3}H]- este procedimiento se emplea actualmente para preparar productos de O-metilo o N-metilo (^{3}H) al tratar precursores apropiados con yoduro de metilo de actividad alta específica (^{3}H). Este método en general se permite para una actividad específica alta, tal como alrededor de 80-87 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en moléculas objetivo incluyen: A. Reacciones Sandmeyer y similares. Este procedimiento transforma una aril o heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como sal de tretraflúorborato y posteriormente a compuestos etiquetados por ^{125}I usando Na^{125}I. Un procedimiento representativo se reporta por Zhu D.-G. y colaboradores en J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948. B. Orto ^{125}yodación de fenoles. Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol como se reporta por Collier, T. L. y colaboradores en J. Labelled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266. C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I. Este método generalmente es un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión de bromuro de arilo o heteroarilo al correspondiente intermediario de triaquil estaño usando por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [esto es, $Pd(Ph_3P)_4$] o a través de un arilo o heteroarilo litio, en presencia de trialquil estaño haluro o hexaalquildi estaño [por ejemplo,

$(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representativo se reporta por Bas, M.-D. y colaboradores en J. Labelled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

El compuesto RUP3 radioetiquetado como se describe en la presente puede usarse en una ensayo de separación por exclusión para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (esto es, compuesto de prueba), puede evaluarse por su capacidad para reducir el enlace del "compuesto radioetiquetado de la fórmula (Ia)" al receptor RUP3. En consecuencia, la capacidad del compuesto de prueba para competir con "el compuesto radioetiquetado de la fórmula (Ia)" para enlazar el receptor RUP3 directamente se correlaciona a su afinidad de enlace.

Los compuestos radioetiquetados de la presente invención se enlazan al receptor RUP3. En una modalidad, el compuesto etiquetado tiene un IC_{50} de menos de alrededor de 500 μM, en otra modalidad el compuesto etiquetado tiene un IC_{50} de menos de alrededor de 100 μM, aun en otra modalidad el compuesto etiquetado tiene un IC_{50} de menos de alrededor de 10 μM, aun en otra modalidad el compuesto etiquetado tiene un IC_{50} de menos de alrededor de 1 μM, y todavía aun en otra modalidad el inhibidor etiquetado tiene un IC_{50} de menos de alrededor de 0.1 μM.

Otros usos de los receptores y métodos descritos serán aparentes para aquellos en el arte con base, entre otros, en una revisión de este documento de patente.

Esta solicitud reivindica beneficio de prioridad de la solicitud provisional de E.U.A. No. 60/440,394, presentada el 14 de Enero del 2003; solicitud de patente provisional E.U.A. No. 60/449,829, presentada el 24 de Febrero del 2003, solicitud de patente provisional E.U.A. No. 60/453,390, presentada el 6 de Marzo del 2003

y solicitud de patente no provisional E.U.A. No.60/470,875, presentada el 14 de Mayo del 2003; en donde cada una se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la invención y no se pretende que sean inclusivos de ninguna manera.

EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención y su síntesis se ilustra además por los siguiente ejemplos. Los ejemplos se proporcionan para definir además la invención, sin embargo, sin limitar la invención a los específicos de estos ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo de membrana AMP cíclico de 96 pozos para RUP3

Materiales:

1) kit de ensayo de activación de placa instantánea de adenil ciclasa de Perkin Elmer – 96 pozos (SMP004B) y rastreador ^{125}I (NEX130) que vienen con el kit. Se mantienen en el refrigerador, en una caja y no se exponen las placas instantáneas a la luz.

2) Fosfocreatina –Sigma P-7936

3) Creatina de fosfocinasa –Sigma C-3755

4) GTP-Sigma G-8877

5) ATP-Sigma A-2383

6) IBMX-Sigma I-7018

7) Hepes-solución 1M en agua destilada-Gibco #15630080

8) MgCl2-Sigma M-1028-solución 1M

9) NaCl-Sigma-S6546-solución 5M

10) Kit de ensayo de proteína Bradford-Biorad # 5000001

11) Proclin 300-Sigma # 4-8126

Solución amortiguadora de enlace. Se filtra a través de un filtro Nalgene de 45 micrones y se mantiene en el refrigerador. Todas las soluciones amortiguadoras y membranas se mantendrán frías (en una cubeta con hielos) mientras se realiza el ensayo.

20 mM Hepes, pH 7.4

1 mM MgCl2

100 mM NaCl

solución amortiguadora de regeneración 2X (hecha en solución amortiguadora de enlace):

Fosfocreatina 20 mM(1.02 mg/200 ml de solución amortiguadora de enlace)

20 Unidades de creatina de fosfocinasa (4 mg/200 ml)

20 uM de GTP (hechas 10.46 mg/ml en solución amortiguadora y agregar 200 ul/200 ml)

0.2 mM ATP (22.04 mg/200 ml)

100 mM IBMX (44.4 mg IBMX disuelto en 1 ml de DMSO al 100% primero y luego agregar la cantidad completa a 200 ml de solución amortiguadora)

La solución amortiguadora de regeneración puede procesarse en alícuotas en porciones de 40-45 ml (en tubos estériles de 50 ml) y se mantienen congelada hasta por 2 meses. Colocar simplemente el tubo en una cubeta con agua a temperatura ambiente para descongelar las soluciones amortiguadora de regeneración el día del ensayo.

A. Procedimiento del ensayo

1) Se pipetean 50 ul de solución amortiguadora de regeneración en los 96

pozos usando un pipeteador de canal 8 de Matriz 1250.

2) Pipetear 5 ul de DMSO en las columnas 1 y las columnas 11 y 12.

3) Pipetear 50 ul de estándares cAMP en las columnas 11 y 12 en este formato: 50 pmol/pozo para el carril A, 25 pmol/pozo para el carril B, 12.5 pmol/pozo para el carril C, 5 picomol/pozo para el carril D, 2.5 pmol/pozo para el carril E, 1.25 pmol/pozo para el carril F, 0.5 pmol/pozo para el carril G, y 0 pmol/pozo (solo solución amortiguadora) para el carril H.

4) Pipetear 5 ul de compuestos de cada pozo de una placa de dilución de compuesto, para IC_{50}, usando el siguiente esquema de dilución:

Pozo H: 400 uM del compuesto (concentración final del compuesto en una mezcla de reacción = 5/100 x 400 uM = 20 uM

Pozo G: dilución 1:10 del pozo H (esto es, 5 ul del compuesto del pozo H + 45 ul de DMSO al 100%) (concentración final = 2 uM)

Pozo F: dilución 1:10 del pozo G (concentración final = 0.2 uM)

Pozo E: dilución 1:10 del pozo F (concentración final = 0.02 uM)

Pozo D: dilución 1:10 del pozo E (concentración final = 0.002 uM)

Pozo C: dilución 1:10 del pozo D (concentración final = 0.0002 uM)

Pozo B: dilución 1:10 del pozo C (concentración final = 0.00002 uM)

Pozo A: dilución 1:10 del pozo B (concentración final = 2 uM)

Los IC_{50} o IC_{50} se dan por triplicado. Un Flashplate puede por lo tanto colocarse a 3 compuestos manejables (esto es, columnas 2, 3 y 4 son para el compuesto #1, columnas 5, 6 y 7 son para el compuesto #2 y columnas 8, 9 y 10 son para el compuesto #3).

5) Agregar 50 ul de membranas RUP3 a todos los pozos en las columnas 2 hasta 10 (antes del inicio del ensayo, los peletizados de membrana congelados

para tanto RUP3 y CMV (células transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencia RUP3), se suspenden en solución amortiguadora de enlace, usualmente de solución amortiguadora de enlace para 1 placa de membrana. Las membranas se mantienen en hielo todo el tiempo, y un politron (politron Brinkmann, modelo # PT-3100) se usa (establecido 6-7, para 15-20 segundos) para tener una suspensión de membrana homogénea). La concentración se determina por el kit de ensayo de proteína Bradford usando las instrucciones basadas en el kit, usando el estándar suministrado como el kit como referencia. La concentración de proteína de las membranas se ajusta con solución amortiguadora de enlace, de manera que 50 ul membranas = 15 ug proteínas (esto es, 0.3 mg/ml proteína).

6) En la columna 1, los pozos A, B, C y D, se agregan 50 ul de membranas RUP3. A los pozos E, F, G, y H, se les agrega 50 ul de membranas CMV, (las membranas CMV son de la misma concentración de proteína como las membranas RUP3).

7) Incubar 1 hora a temperatura ambiente con agitación en un agitador de plataforma giratoria. Cubrir con papel aluminio mientras se agita.

8) Después de 1 hora, agregar (a los 96 pozos), 100 ul de rastreador ^{125}I en la solución amortiguadora de detección suministrada con el kit Flashplate más proclina, hecha de la siguiente manera:

Pipetear por 10 ml por Flashplate: 100 ml de solución amortiguadora de detección + 1 ml ^{125}I + 0.2 ml de proclina (la proclina ayuda la producción de cAMP). Hacer una cantidad más pequeña de mezcla de solución amortiguadora de detección si se tienen algunas placas menos.

9) Agitar las placas en un agitador de plataforma giratoria durante 2 horas,

cubrir las placas con laminado de plomo.

10) Sellar las placas con selladores de película plástica proporcionados con el kit Flashplate.

11) Contar las placas usando el contador TRILUX 1450 Microbeta. Ver la puerta del contador para determinar qué protocolo de conteo usar.

12) Los datos se analizan en la base de datos Arena de conformidad con el ensayo de membrana cAMP $IC_{50}EC_{50}$ para 96 pozos de RUP3 sin fusión y el número de compuesto y las concentraciones de compuestos deberá ingresarse por el usuario.

B. Criterios de membrana de ciclasa

1) Señal para ruido:

Una relación señal a ruido aceptable para RUP3 puede variar desde 4 hasta 6. Los cpms crudos son aproximadamente 1800 hasta 2500 para RUP3 y 3500-450 para CMV. El cpm (o pmoles finales de cAMP/pozo) no puede estar fuera de la curva estándar, y no debe acercarse al pozo A, de la curva estándar (50 pmol/pozo) y el pozo H (sin cAMP). Generalmente, los pmoles de cAMP producidos por el receptor RUP3 son de alrededor de 11 hasta 13 pmol/pozo (para 15 ug/pozo de proteína) y para CMV son entre 2 hasta 3 pmol/pozo (para 15 ug proteína/pozo).

2) Curva estándar:

La pendiente deberá ser lineal y las barras de errores para duplicados deberán sér muy pequeñas. El receptor y los controles CMV no son la escala final de la curva estándar, como se describe arriba. Si los controles de receptor son el final alto de la curva estándar, esto es 50 pmol/pozo o mayor, deberá repetirse el experimento usando menos proteínas. Sin embargo, tal caso no se observa con

las membranas RUP3 transitoriamente transfectadas (10 ug ADN/15 cm de placa, usando 60 ul de lipofectamina y preparar membranas después de 24 horas de transfección).

3) La curva IC_{50} o EC_{50} deberá ser al 100% (+ o –20%) de las membranas RUP3 de control en la parte superior y descenderán hasta 0 (o hasta 20%) al fondo. El error estándar de las determinaciones por triplicado será + o –10%.

C. Estimulación de cAMP en células HIT-T15

HIT-T15 (ATCC CRL#1777) es una línea celular productora de insulina de hámster inmortalizada. Estas células expresan RUP3 y por lo tanto pueden usarse para evaluar la capacidad de los ligandos RUP3 para estimular o inhibir la acumulación de cAMP por medio de su receptor endógenamente expresado. En este ensayo se hacen crecer células hasta un 80% de confluencia y luego se distribuyen en una Flashplate de 96 pozos (50,00 células/pozo) para la detección de cAMP por medio de un "ensayo Flashplate cAMP" (NEN, Cat# SMP004). Brevemente, se colocan células de pozos recubiertos con anticuerpos anti-cAMP que contienen ya sea vehículo, los ligandos de prueba a una concentración de interés, o 1 uM de forscolina. El último es un activador directo de la adenilil ciclasa y sirve como un control positivo para la estimulación de cAMP en células HIT-T15. Todas las condiciones de prueban por triplicado. Después de 1 hora de incubación para permitir la estimulación de cAMP, una mezcla de detección que contienen ^{125}I-cAMP se agrega a cada pozo y la placa se permite incubar durante 1 hora. Los pozos se aspiran entonces para remover el ^{125}I-cAMP no unido. El ^{125}IcAMP unido se detecta usando un contador Wallac Microbeta. La cantidad de cAMP en cada muestra se determina en comparación con la curva estándar obtenida al colocar concentraciones conocidas de cAMP en algunos pozos en la placa cAMP.

D. Estimulación de la secreción de insulina en células HIT-T15

Se conoce que la estimulación de cAMP en células HIT-T15 causa un incremento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo se cambia desde 3 mM hasta 15 mM. De esta manera, los ligandos RUP3 también pueden probarse para su capacidad de estimular la secreción de la insulina dependiente de la glucosa (GSIS) en células HIT-T15. En este ensayo, 30,000 células/pozo en una placa de 12 pozos se incubaron en un medio de cultivo que contiene glucosa 3 mM y sin suero durante 2 horas. El medio se cambia entonces; los pozos reciben un medio que contiene ya sea glucosa 3 mM o 15 mM, y en ambos casos, el medio contiene ya sea vehículo (DMSO) o ligando RUP3 a una concentración de interés. Algunos pozos reciben medios que contienen 1 uM de forscolina como un control positivo. Todas las condiciones se prueban por triplicado. Las células se incuban durante 30 minutos, y la cantidad de insulina secretada en el medio se determina por ELISA, usando un kit de ya sea Peninsula Laboratories (Cat #ELIS-7536) o Crystal Chem Inc. (Cat #90060).

E. Estimulación de secreción de insulina en isletas de rata aisladas

Como con las células HIT-T15, se conoce que la estimulación de cAMP en isletas de rata aislada causan un incremento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo se cambia desde 60 mg/dl hasta 300 mg/dl. RUP3 es una GPCR endógenamente expresada en las células que producen insulina de isletas de rata. De esta manera, los ligandos RUP3 también pueden probarse para su capacidad de estimular GSIS en cultivos de isleta de rata. Este ensayo se realiza como sigue:

A. Se seleccionan 75-150 equivalentes de isleta (IEQ) para cada condición de ensayo usando un microscopio de disección. Se incuba durante la noche en un

medio de cultivo de baja glucosa (opcional).

B. Se dividen las isletas igualmente en muestras en triplicado de 25-40 equivalentes de isleta por muestra. Se transfieren coladores de célula estériles de malla de 40 μm en pozos o una placa de 6 pozos con 5 ml de medio de ensayo de solución amortiguadora Krebs-Ringers de baja glucosa (60 mg/dl) (KRB).

C. Se incuba durante 30 minutos (1 hora si se salta la etapa durante la noche) a 37°C y CO_2 al 5%. Se recuperan los sobrenadantes si se desea el control positivo para el RIA.

D. Se mueven los coladores con isletas a pozos nuevos con 5 ml/pozo de KRB de baja glucosa. Esta es la segunda preincubación y sirve para remover la insulina arrastrada o residual del medio de cultivo. Se incuba 30 minutos.

E. Se mueven los coladores para los siguientes pozos (bajo 1) con 4 ó 5 ml de KRB de baja glucosa. Se incuba @37°C durante 30 minutos. Se colectan los sobrenadantes en tubos de polipropileno de bajo enlace preetiquetados para identificación y se mantiene en frío.

F. Se mueven los coladores para pozos de alta glucosa (300 mg/dl, que es equivalente a 16.7 mM). Se incuba y colecta los sobrenadantes como antes. Las isletas se enjuagan en sus coladores en baja glucosa para remover la insulina residual. Si el enjuague es para colectarse para análisis, se usa un pozo de enjuague para cada condición (esto es, conjunto de triplicado).

G. Se mueven los coladores para pozos finales, con un medio de ensayo de baja glucosa (bajo 2). Se incuban y se colectan los sobrenadantes como antes.

H. Se mantienen en frío, se centrifugan los sobrenadantes a 1800 rpm durante 5 minutos @4-8°C para remover las piezas de isleta/isletas pequeñas que se escapan a la malla de 40 mm. Se remueve todo excepto el 0.5-1 ml inferior y se

distribuye en duplicado a tubos de bajo enlace preetiquetado. Se congela y se almacena a <-20°C hasta que puedan determinarse las concentraciones de insulina.

I. Se hacen las determinaciones de insulina como arriba, o por Linco Labs como un servicio regular usando su insulina de rata RIA (Cat. #RI-13K).

Ejemplo 2

A. Análisis RT-PCR de la expresión RUP3 en tejido humano (Figura 1A).

Se aplica RT-PCR para determinar la distribución de tejido de RUP3. Los oligonucleótidos usados para PCR tienen las siguientes secuencias:

ZC47: 5'-CATTGCCGGGCTGTGGGTTAGTGTC-3' (cebador delantero), (SEQ ID NO:3);

ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (cebador inverso), (SEQ ID NO:4);

y se usan paneles de ADNc de tejido múltiples humano (MTC, Clontech) como plantillas (1 ng de ADNc por amplificación PCR). Se analizan (22) tejidos humanos. Se realiza la PCR usando Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Ins.; se siguen las instrucciones del fabricante) en 50 µl de reacción por las siguiente secuencia: etapa 1, 95°C durante 4 minutos; etapa 2, 95°C durante 1 minuto; etapa 3, 60°C durante 30 segundos; etapa 4, 72°C durante 1 minuto; y etapa 5, 72°C durante 7 minutos. Las etapas 2 hasta 4 se repiten 35 veces.

Las reacciones PCR resultantes (15 µl) se cargan en un gel de agarosa a 1.5% para analizar los productos RT-PCR y un fragmento de ADN de 466 pares base que representa RUP3 se amplifica específicamente del ADNc de origen del páncreas. La baja expresión también es evidente en las subregiones del cerebro.

B. Análisis de Dot-Blot para ADNc de la expresión RUP3 en tejidos humanos (Figura 1B).

Los resultados del análisis RT-PCR se confirman además en el análisis de Dot-Blot para ADNc. En este ensayo, una membrana para Dot-Blot que contiene ADNc de 50 tejidos humanos (Clontech) se hibridiza con una sonda de ADN radioetiquetada ^{32}P que tiene las secuencias derivadas del RUP3 humano. Se aprecian señales de hibridización en el páncreas o hígado fetal, lo que sugiere que estos tejidos expresan RUP3. No se detecta expresión importante en otros tejidos analizados.

C. Análisis de RUP3 por RT-PCR con isletas pancreáticas humanas aisladas de Langerhans (Figura 1C).

El análisis adicional de RUP3 por RT-PCR con isletas pancreáticas humanas aisladas de Langerhans muestra una expresión robusta de RUP3 en células de isleta pero no en las muestras de control.

D. Análisis de la expresión RUP3 con ADNc de origen de rata por RT-PCR (Figura 1D).

La expresión RUP3 se analiza además con ADNc de origen de rata por la técnica RT-PCR. Los ADNc de tejidos usados para este ensayo se obtienen de Clontech excepto aquellos para el hipotálamo e isletas, que se preparan en el laboratorio. Las concentraciones de cada muestra de ADNc se normalizan por medio del análisis RT-PCR de control del gen mantenido en el laboratorio GAPDH antes de evaluar para expresión RUP3. Los oligonucleótidos usados para la PCR tienen las siguientes secuencias:

RUP3 ("rRUP3") de rata delantero: 5'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3' (SEQ ID NO:5);

rRUP3 inverso: 5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3' (SEQ ID NO:6).

El PCR se realizó usando Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; se siguieron las instrucciones del fabricante) en 50 µl de reacción por las siguientes secuencia; etapa 1, 95°C durante 4 minutos; etapa 2, 95°C durante 1 minutos; etapa 3, 60°C durante 30 segundos; etapa 4, 72°C durante 1 minutos; y etapa 5, 72°C durante 7 minutos. Las etapas 2 hasta 4 se repitieron 35 veces.

Las reacciones PCR resultantes (15 µl) se cargan en un gel de agarosa al 1.5% para analizar los productos RT-PCR, y un fragmento de ADN de 547 pares base específico que representa el RUP3 de rata se amplifica específicamente del ADNc de origen páncreas, lo que revela un perfil de expresión similar con el humano. De observancia particular, se aprecia la expresión robusta en isletas aisladas e hipotálamo.

Ejemplo 3

Expresión de proteína RUP3 se restringe al linaje de células β de isletas pancreáticas (Figura 2)

A. Un anticuerpo anti-RUP3 policlonal se prepara en conejos (Figura 2A).

Se inmunizan conejos con un péptido antigénico con la secuencia derivada del RUP3 de rata ("rRUP3"). La secuencia de péptido fue RGPERTRESAYHIVTISHPELDG y porta un 100% de identidad con el RUP3 de ratón en la región correspondiente. Se incorpora un residuo de cisteína en el extremo de terminal N de este péptido antigénico para facilitar la reticulación de KLH antes de inyectar el conejo. El antisuero resultante ("anti-rRUP3") y el correspondiente suero preinmune ("pre-rRUP3") se prueba para reactividad inmune para RUP3 de ratón en ensayos de inmunotransferencia (líneas 1 hasta

5). En este ensayo, la proteína de fusión GST-RUP3 se reconoce fácilmente por el antisuero anti-rRUP3 (línea 4), pero no por el suero preinmune (línea 2). La señal inmunoreactiva podrá eliminarse eficientemente cuando el ensayo de inmunotransferencia se realice en presencia de una exceso de péptido antigénico (línea 6).

B. Expresión RUP3 en células β que producen insulina de isletas pancreáticas (Figura 2B).

Se perfusiona páncreas de rata con paraformaldehído al 4% (PFA) en PBS y se colocan en un medio colocado en OCT. Se preparan 10 secciones de micron, se fijan en porta objetos de vidrio, y se inmunotiñen con ya sea pre-rRUP3 (Figura 2B, panel α), o con antisuero anti-rRUP3 (Figura 2B, paneles c y e) seguido por un teñido secundario con conjugado IgG anticonejo de asno para el Cy-3 de flúorcromo. Cada sección también se inmunotiñe con un anticuerpo anti-insulina monoclonal (Santa Cruz, Figura 2B, paneles b y d) en un teñido primario seguido por un teñido secundario con conjugado IgG antiratón de asno con FITC, o con un anticuerpo anti-glucagon de cabra (Santa Curz, Figura 2B, panel f) y el IgG anticabra de asno acoplado a FTIC. Las señales inmunofluorescentes se examinan bajo un microscopio fluorescente. RUP3 se encuentra expresado en células que producen insulina (paneles c y d) pero no en células que producen glucagones (paneles e y f). Estos datos demuestran que RUP3 se expresa en células β pero no en células α de las isletas pancreáticas de rata. Se obtienen resultados análogos cuando se investigan secciones pancreáticas de ratón para expresión RUP3.

Ejemplo 4

Actividades funcionales de RUP3 in vitro (Figura 3).

Se establece que RUP3 estimula la producción de cAMP por la cotransfección de células 293 con: (1) un reportero CRE-Luciferasa, en donde la capacidad para estimular la producción de luciferasa de luciérnaga depende del incremento de cAMP en células, y (2) un plásmido de expresión que codifica la forma humana RUP3 (Figura 3A). Notar que las células co-transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencia RUP3 ("CMV" en la figura 3A) producen muy poca actividad de luciferasa mientras que las células transfectadas con un plásmido de expresión que codifica RUP3 ("RUP3" en la figura 3A) tiene al menos un incremento de 10 veces en la actividad de luciferasa. Esto indica que RUP3 estimula la producción de cAMP cuando se introduce en células 293. Esta propiedad de RUP3 se conserva a través de las especies, por lo que RUP3 de hámster estimula la actividad de luciferasa cuando se introduce en células 293 de una manera análoga a la que se describe para RUP3 humano (Figura 3B).

Se establece que, cuando cAMP se incrementa en células que producen la insulina del páncreas, estas células exhiben una capacidad aumentada para secretar insulina cuando se elevan las concentraciones de glucosa. Para probar si RUP3 puede impartir aumento en la liberación de insulina dependiente de la glucosa, el retrovirus que contiene RUP3 humano se usa para generar células Tu6 que expresan altos niveles de RUP3. Las células Tu6 producen insulina, pero no expresan niveles apreciables de RUP3 y no exhiben normalmente un incremento en la liberación de insulina cuando la glucosa incrementada se presenta en el medio de cultivo. Como se muestra en la figura 3C, las células Tu6 transducidas con un virus de control que no contiene el receptor todavía son capaces de

producir la insulina, pero no muestran un incremento en la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo de cambia desde 1 mM hasta 16 mM. En contraste, las células RUP3 transducidas con retrovirus que contiene RUP3 exhiben una secreción de insulina dependiente de la glucosa significativa (Figura 3C).

Ejemplo 5

Actividades funcionales de agonistas RUP3 in vitro (Figura 4).

Para demostrar que los agonistas RUP3 estimulan RUP3 expresada endógenamente en células que producen insulina pueden usarse dos modelos in vitro. En el primero de estos, los agonistas RUP3 se usan para estimular células HIT-T15, que expresan RUP3 a niveles importantes, como se indica en el Northern Blot mostrado en la figura 4A. Por otro lado, estas células se conoce que exhiben una liberación de insulina dependiente de la glucosa aumentada cuando se elevan las concentraciones cAMP intracelulares. En el ejemplo mostrado en la figura 4B, el compuesto B84 agonista de RUP3 estimula la producción de cAMP en células HIT, a un nivel comparable al que se aprecia con la forscolina activadora de la adenil ciclasa. Esto indica que el compuesto B84 es un estimulador muy robusto de cAMP en células HIT-T15. En el ejemplo mostrado en la figura 4C, el compuesto B84 también estimula la secreción de insulina en células HIT expuestas a 15 mM de glucosa, una vez de nuevo a un nivel comparable al que se aprecia con la forscolina activadora de la adenil ciclasa. Esto indica que el compuesto B84 es un potenciador robusto de la secreción de la insulina en células HIT-T15.

Las isletas de rata aislada son el otro modelo in vitro usados para demostrar la eficacia de agonistas RUP3. En este modelo, los agentes que inducen cAMP no

se espera que estimulen la secreción de insulina cuando las concentraciones de glucosa son bajas (por ejemplo, 60 mg/dl). Sin embargo, cuando se incrementan las concentraciones de glucosa (por ejemplo, hasta 300 mg/dl), estos agentes se espera que aumenten las secreciones de insulina hasta niveles arriba de aquellos apreciados solo con glucosa. En el ejemplo mostrado en la figura 4D, ambos agonistas RUP3 (compuesto 48 y 51 a concentración de 10 uM) aumentan la liberación de insulina dependiente de la glucosa. Por otro lado, el nivel de aumento es comparable al nivel que se aprecia con 20 nM GLP-1, una hormona de la gota conocida por actuar en las isletas en esta manera.

Ejemplo 6

Efectos in vivo de agonistas RUP3 en la homeostasis de glucosa en ratones.

A. Prueba de tolerancia a la glucosa oral (oct)(Figura 5A).

Ratones C57bl/6N machos de 8 semanas ayunan durante 18 horas y agrupan aleatoriamente (n=11) para recibir un agonista RUP3 (compuesto B70) a la dosis indicada, o con extendina–4 de control (ex-4, 1 μg/kg), un análogo péptido GLP-1 conocido por estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa. El compuesto B70 se administra oralmente por medio de una aguja de cebadura (volumen p.o. a 100 μl) El Ex-4 de control se administra intraperitonealmente. Treinta minutos después de la administración del compuesto de prueba y el ex-4 de control, los ratones se administran oralmente con dextrosa a una dosis de 5 g/kg. Los niveles de glucosa en la sangre se determinan en los puntos de tiempo indicados usando Glucometer Elite XL (Bayer). La figura 5A muestra la concentración de glucosa media promediada de once animales en cada grupo de tratamiento. Estos resultados demuestran que el agonista RUP3, compuesto B70, reduce la glucosa en la sangre de una manera dependiente de la dosis en ratones

después de enfrentar con glucosa.

B. Respuesta aguda de ratones db al agonista RUP3 (Figura 5B).

Ratones db machos (C57BL/KsOlahsd-Leprdb, diabéticos, Harlan) en la edad de 10 semanas se agrupan aleatoriamente (n=6) para recibir el vehículo (cebado oral), compuesto B70 (60 mg/kg, cebado oral), o Ex-4 (1 µg/kg, intraperitonealmente). Después de la administración del compuesto, se remueve el alimento y los niveles de glucosa en la sangre se determinan en los tiempos indicados como se muestra en la figura 5B. La reducción en la glucosa sanguínea en cada punto de tiempo se expresa como un porcentaje de los niveles de glucosa originales, promediados de 6 animales por cada grupo. Estos animales tuvieron niveles de glucosa sanguíneo (estado alimentado) de 300-400 mg/dl, significativamente mayores que los de animales de tipo silvestre no diabéticos. El tratamiento con el compuesto B70 o Ex-4 reduce significativamente los niveles de glucosa en comparación con el control de vehículo como se muestra en la figura 5B. Estos datos demuestran que el agonista RUP3 tienen una eficacia para mejorar la homeostasis de glucosa en animales diabéticos.

Ejemplo 7

Ensayo de CRE-luciferasa en células 293

Se siembran células 293 en placas de cultivo de tejido de 96 pozos a una concentración de 20,000 células por pozo. Al siguiente día, las células se transfectan con una mezcla de pCRE-Luc (Stratagene, Cat.# 219076), el plásmido de expresión indicado, y pEGFP-N1 (Clontech, Cat. #6085-1) a una relación de 5:1:0.25 usando el reactivo de lipofectamina (Invitrogen, Cat. #18324-020) de conformidad con las direcciones del fabricante. pEGFp-N1 codifica una "proteína verde fluorescente" y se usa como un control para determinar que la mayoría de

las células se transfecten exitosamente. Después de 24-48 horas, las células se lisan in situ con 100 ul/pozo de solución amortiguadora de Luclite reconstuida (kit de ensayo de gen reportero Luclite, Packard, Cat. # 6016911), de conformidad con las direcciones del fabricante. Después de una incubación de 10 minutos en la oscuridad, se mide la luminiscencia usando un contador de microbeta TRILUX 1450 (Wallac).

Ejemplo 8

Generación de líneas estables de Tu6/RUP3

Para producir células Tu6 que expresan RUP3 a altos niveles, un retrovirus que porta un casete de expresión para RUP3 se genera. Brevemente, La secuencia que codifica RUP3 se clona en el vector retroviral pLNCX2 (Clontech, Cat#6102-1). La línea de células empacada anfotrópica PT-67 (Clontech, K1060-D) se transfecta entonces ya sea con el vector parenteral pLNCX2 o pLNCX2/RUP3 usando las líneas de lipofectamina y se establecen las líneas estables usando los lineamientos proporcionados por el vector PT-67. El sobrenadante que contiene retrovirus se obtiene al colectar el medio de los estables resultantes de conformidad con las direcciones del fabricante. Las células Tu6, en un plato de 10 cm, se infectan entonces con un retrovirus al incubar en una solución de 1 ml sobrenadante viral/9 ml medio de cultivo que contiene de 40 ug/ml de polibreno durante 24 horas. El medio se cambia entonces al medio de cultivo que contiene 300 ug/ml G418. Los clones que resisten al G418 se crean al último en virtud del casete de gen resistente a la neomicina presente en el vector pLNCX2, lo que indica de esta manera la integración exitosa del retrovirus en el genoma Tu6. La expresión de RUP3 en las colonias resistentes a Tu6/RUP3 G418 se confirma por el Northern Blot.

Ejemplo 9

Secreción de insulina, estables Tu6

Para medir la secreción de insulina de líneas de células producidas por insulina de roedor, las células se cultivan primero durante la noche en un medio deficiente de glucosa, libre de suero. La mañana siguiente, las células se colocan entonces en el mismo medio complementado ya sea con 1 mM o 16 mM de glucosa. Después de una incubación de 4 horas, el medio se colecta y analiza para contenidos de insulina usando el sistema de inmunoensayo de enzima de insulina de rata (EIA) (Amersham Pharmacia Biotech, Cat. # RPN 2567). Típicamente el ensayo se realiza usando diluciones múltiples del medio de muestra con objeto de asegurar que las mediciones de la muestra caen dentro de los límites de la curva estándar (generados usando cantidades conocidas de insulina) como se recomienda por el fabricante.

Ejemplo 10

Inmunotransferencia de ARN RUP3

Para determinar la expresión de RUP3 en células no de isleta que producen insulina se obtienen las siguientes líneas celulares y se cultivan de conformidad con los lineamientos proporcionados por la American Type Culture Collection o el proveedor indicado.

Línea celular	Proveedor	No. de Catálogo
HIT-T15	American Type Culture Collection	CRL-1777
NIT-1	American Type Culture Collection	CRL-2055
RIN-5F	American Type Culture Collection	CRL-2058
Tu-6	Ole Madsen, Hagedorn Res. Lab.	N/A
αTC-9	American Type Culture Collection	CRL-2350
RIN-14B	American Type Culture Collection	CRL-2059
ARIP	American Type Culture Collection	CRL-1674
AR42J	American Type Culture Collection	CRL-1492
Panc-1	American Type Culture Collection	CRL-1469
BxPc-3	American Type Culture Collection	CRL-1687
293	Q-Biogene	AES0503
NIH-3T3	American Type Culture Collection	CRL-1658

El ARN total se aisló de cada una de estas líneas celulares usando TRIZOL (Invitrogen, Cat# 15596-018), se sometió a electroforesis de un gel de agarosa/formaldehído y una inmunotransferencia de ARN se preparó usando las técnicas biológicas moleculares estándar. Una sonda de RUP3 radioetiquetada, que corresponde a la secuencia que codifica la longitud completa de RUP3, se preparó usando un kit de etiquetado de cebador aleatorio Prime-It II Random Primer Labeling Kit (Strategene, Cat# 300385). La sonda desnaturalizada, los 10 ml de solución ExpressHyb (Clontech, Car # 8015-2) y la inmunotransferencia de ARN se incubaron en un horno de hibridización, se lava y se expone a la película usando prácticas de biología molecular estándar.

Ejemplo 11

Ensayo de enlace del receptor

Además de los métodos descritos en la presente otros medios para evaluar el compuesto de prueba es determinar las actividades de enlace para el receptor RUP3. Este tipo de ensayo requiere generalmente un ligando radioetiquetado del receptor RUP3. Al estar ausente el uso de ligandos conocidos para el receptor RUP3 y radioetiquetados del mismo, los compuestos de la Fórmula (Ia) pueden etiquetarse con un radioisótopo y usarse en un ensayo para evaluar la afinidad del compuesto de prueba al receptor RUP3.

Un compuesto RUP3 radioetiquetado como se describe en la presente puede usarse en un ensayo de separación por exclusión para identificar/evaluar compuestos. En términos generales un compuesto recientemente sintetizado o identificado (esto es compuesto de prueba) puede evaluarse para su capacidad de enlace del "compuesto radioetiquetado de la fórmula (Ia)" al receptor RUP3. En consecuencia la capacidad de competir con el "compuesto radioetiquetado de la fórmula(Ia)" o ligando RUP3 radioetiquetado para enlace al receptor RUP3 se correlaciona directamente a esta afinidad de enlace del compuesto de prueba al receptor RUP3.

Protocolo de ensayo para determinar el enlace del receptor para RUP3:

A. Preparación del receptor RUP3.

Células 293 (riñón humano, ATCC), transitoriamente transfectadas con 10 ug del receptor RUP3 humano y 60 ul de lipofectamina (por plato de 15 cm) se hacen crecer en el plato durante 24 horas (75% de confluencia) con un cambio de medio y remoción con 10ml/plato de solución amortiguadora Hepes-EDTA (20 mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7.4). Las células se centrifugan entonces en un

centrifugador Beckman Coulter durante 20 minutos, 17,000 rpm (JA-25.50 rotor). Posteriormente el peletizado se vuelve a suspender en 20 mM Hepes + 1 mM EDTA, pH 7.4 y se homogeniza con un homogenizador Dounce de 50 ml y nuevamente se centrifuga. Después de remover el sobrenadante los peletizados se almacenan a –80°C hasta que se usa en un ensayo de enlace. Cuando se usan en este ensayo, las membranas se descongelan en hielo durante 20 minutos y luego 10 mL de solución amortiguadora de incubación (20 mM Hepes, 1 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl pH 7.4) se agrega. Las membranas se colocan entonces en vértice para resuspender el peletizado de membrana crudo y se homogeniza con un homogenizador Brinkmann PT-3100 Polytron durante 15 segundos establecido a 6. La concentración de la proteína de membrana se determina usando el ensayo de proteína BRL-Bradford.

B. Ensayo de enlace

Para el enlace total un volumen de 50 ul de membranas apropiadamente diluidas (diluidas en solución amortiguadora de ensayo que contiene 50 mM, Tris HCl (pH 7.4), 10mM $MgCl_2$, y 1mM EDTA; 5-50 ug proteína) se agrega a placas de microtitulación de polipropileno de 96 pozos seguido por la adición de 100 ul de solución amortiguadora de ensayo y 50 ul de ligando RUP3 radioetiquetado. Para enlace no específico, se agregan 50 ul de solución amortiguadora de ensayo en lugar de 100 ul y 50 ul adicionales de RUP3 frío 10 uM se agrega antes de que se agregue 50 ul del ligando RUP3 radioetiquetado. Las placas se incuban entonces a temperatura ambiente durante 60-120 minutos. La reacción enlazada se termina a filtrar las placas a través de una placa de filtración Microplate Devices GF/C Unifilter con un cosechador de placa de 96 pozos Brandell seguido por el lavado con Tris HCl 50 mM fría pH 7.4 que contiene NaCl al 0.9%. Luego, el fondo de la

placa de filtración se sella, se agrega 50 ul de Optiphase Supermix a cada pozo, la parte superior de las placas se sella, y las placas se cuentan con un contador de escintilación Trilux MicroBeta. Para el estudio de competición del compuesto, en lugar de agregar 100 ul de solución amortiguadora de ensayo, 100 ul de compuesto de prueba apropiadamente diluido se agrega a los pozos apropiados seguido por la adición de 50 ul de ligando RUP3 radioetiquetado.

C. Cálculos

Los compuestos de prueba se evalúan inicialmente a 1 y 0.1 μM y luego a un rango de concentraciones elegidos de tal manera que la dosis media causaría alrededor del 50% de inhibición del enlace de ligando Radio-RUP3 (esto es, IC_{50}). El enlace específico en ausencia del compuesto de prueba (Bo) es la diferencia del enlace total (B_T) menos enlace (NSB) no específico, y similarmente el enlace específico (en presencia del compuesto de prueba)(B) es la diferencia de enlace de desplazamiento (B_D) menos que enlace no específico (NSB). IC_{50} se determina de una curva de respuesta de inhibición, agrupación logit-log y % de B/Bo contra la concentración del compuesto de prueba.

K_i se calcula por la transformación Cheng y Prustoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_D)$$

donde [L] es la concentración de un ligando Radio-RUP3 usado en el ensayo y K_D es la constante de disociación de un ligando Radio-RUP3 determinado independientemente bajo las mismas condiciones de enlace.

QUIMICA

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

EJEMPLO 12

Las síntesis ilustradas para los compuestos de la Fórmula (Ia) se muestran en la Figura 6 donde los símbolos tienen las mismas definiciones como se usa a través de esta descripción. La preparación de N-óxidos es bien conocida en el arte, que incluye, pero no se limita a piridinas, pirimidinas y similares. Por ejemplo, los N-óxidos pueden prepararse a presión normal o elevada, en presencia de un agente oxidante, tal como, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), ozono, oxígeno y similares, en presencia o ausencia de solvente, tal como cloroformo, diclorometano, ácido acético, ácido trifluóracético, y similares o mezclas de los mismos.

Química: Los espectros de resonancia magnética nuclear (^{1}H RMN) se registran en un Varian Mercury Vx-400 equipado con una sonda auto interrumpible de 4 núcleos y gradiente z o un Bruker Avance-400 equipado con un QNP (sonda de núcleo Quad) o una BBI (inversión de banda amplia) y gradiente z. Los cambios químicos se dan en parte por millón (ppm) con la señal de solvente residual usada como referencia. Las abreviaturas de RMN se usan como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multipleto, br = amplio. Se llevan a cabo las irradiaciones de microondas usando el sintetizador Smith (Personal Chemistry). La cromatografía de capa delgada (CCD) se realiza en gel de sílice 60 F_{254} (Merck), la cromatografía de capa delgada preparatoria (CCD prep) se realiza en placas de 1 mm de gel de sílice PK6F 60 A (Whatman), y la cromatografía de columna se lleva a cabo en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm (Merck). La evaporación se da in vacuo en un

evaporador rotatorio Buchi. Se usa Celite 545® durante las filtraciones en paladio.

Especificaciones de CLEM: 1) PC: bombas CLAR: CL-10AD *VP*, Shimadzu Inc.; controlador del sistema CLAR: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc; detector de UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de rocío de iones Turbo, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. 2) Mac: bombas CLAR: CL-8A *VP*, Shimadzu Inc; sistema controlador de CLAR: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc. detector de UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Automuestrador: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de rocío de iones Turbo, AB/MDS Sciex Software: Masschrom 1.5.2.

Compuesto A1

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-Imidazol-1-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico: Método General 1.

Una mezcla de éster de etilo del ácido 1-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (63 mg, 0.2 mmol), 4-imidazol-1-il-fenol (42 mg, 0.26 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol, 1 equivalente) en DMF anhidro (1 ml) se calentó hasta 90°C durante la noche. El residuo resultante se purificó por Cromatografía Instantánea (hexanos:acetato de etilo = 1:1) para dar el éster de etilo del ácido 1-[6-(4-Imidazol-1-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico [A1] como un sólido amarillo (80 mg, 92 %). ^{1}H RMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.55-7.59 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.90-8.92 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}N_6O_5$ 438.17, encontrada 439.2 (MH^+).

El intermediario éster de etilo del ácido 1-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-

piperidin-4-carboxílico se preparó por el siguiente Método General 2.

Método General 2: Adición de piperidinas substituidas al dicloro-5-nitropirimidina.

El compuesto 2,6-dicloro-5-nitropirimidina (500 mg, 2.57 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml) y se enfrió hasta 0°C. A esto se le agregó diisopropiletil amina (0.54 ml, 3.08 mmol) seguido por una solución de piperidin-4-etil-éster (3.69 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se concentró in *vacuo*. La cromatografía instantánea (hexanos:acetato de etilo = 1:1) proporciona el Compuesto A1a, éster de etilo del ácido 1-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico como un sólido amarillo (466 mg, 60 %). ^{1}HRMN(DMSO, 400 MHz) δ 1.57-1.63 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.72-2.74 (m, 1H), 3.17(t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.84-3.89 (m, 2H), 8.46 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{11}H_{13}ClN_4O_4$ 300.06, encontrada 301.2 (MH^+).

Los Compuestos A2-A155 se prepararon en una manera análoga a como se describe por el Compuesto A1, *supra*.

Compuesto A2

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluórometil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico. Método General 3:

La 4,6-dicloro-5-nitro pirimidina (5.00 g, 25.7 mmol) y diisopropiletilamina (7.66 ml, 43.9 mmol) se disolvieron en diclorometano (17.0 ml). La mezcla se agitó se un baño de hielo y la 4-etil éster piperidina (3.33 ml, 43.9 mmol) disuelta en diclorometano (17.0 ml) se agregó gota a gota. La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y después de 30 minutos, el producto deseado se observó por CLEM m/z 315 ($M+H^+$). El solvente se eliminó bajo presión reducida, el crudo se disolvió en dioxano (20 ml), secuencialmente, diisopropiletilamina (6.31 ml,

36.22 mmol) y 2-Metil-5-triflúormetil-2H-3-hidroxipirazol (3.60 g, 21.73 mmol) se agregaron y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas. El trabajo proporcionó un aceite rojo crudo. La purificación por Cromatografía Instantánea (0-35% éter de dietilo/hexano). Rendimiento 58.47% sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 8.34 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 4.07 (m, 2H); 3.88 (d, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 2.72 (m, 1H); 1.94 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.18 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 444.3 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A3

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general [método 1] el compuesto A3 se obtiene como un sólido amarillo (52%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 16H), 4.15 (q, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.95 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_8S$ 532.21, encontrada 533.3 (MH^+).

Compuesto A4

Éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento general, [método 1] el compuesto A4 se obtiene como un sólido café (65 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{18}N_6O_8$ 414.13, encontrada 415.3 (MH^+).

Compuesto A5

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico: [método 1]

La cromatografía instantánea (hexanos:acetato de etilo = 2:1) proporciona el Compuesto **A5** como un sólido amarillo (250 mg, 65 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.02-4.08 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_8$ 472.16, encontrada 473.4 (MH^+).

Compuesto A6

Éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico: Método General 4:

El A2 (100 mg, 0.225 mmol) se disolvió en etanol (8.0 ml), Pd/C al 5% (0.1 mmol) se agregó al recipiente de reacción con agitación. La mezcla se purgó con hidrógeno y después de 15 minutos, el producto deseado A6 se observó por CLEM. La filtración, seguida por remoción del solvente bajo presión reducida, proporciona un sólido el cual se purificó por filtración a través de un tapón de sílice usando acetato de etilo/hexano al 50% como solvente. Rendimiento 32.13%. ^{1}H RMN 400 MHz DMSO δ (ppm): 8.34 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 4.07 (m, 2H); 3.88 (d, 2H); 3.70 (s, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.23 (m, 2H); 2.72 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.17 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 415.3 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A7

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-(2,2,2-trifluór-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

Método General 5:

El A6 (50 mg, 0.12 mmol) y diisopropilamina (0.83 ml, 0.476 mmol) se disolvieron en diclorometano anhidro (2.0 ml), y un exceso de $(CF_3CO)_2O$ se agregó gota a gota a 0°C. La agitación a temperatura ambiente se mantiene durante 12 horas. La purificación por RP-CLAR. Rendimiento 46% de sólido blanco. ^1H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 8.36 (s, 1H); 6.73 (s, 1H); 4.06 (m, 2H); 3.89 (d, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.23 (m, 2H); 2.73 (m, 1H); 1.97 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.17 (t, 3H).CLEM (ESI) m/z 511.3 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A8

Éster de 1-[2-amino-5-formil-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilo del ácido propiónico;

Método General 6:

La 4,6-dicloro-2-amino-5-formilpirimidina (1.90 g, 9.89 mmol) y diisopropiletilamina (3.30 ml, 18.95 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (25.0 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo y la 4-etil éster piperidina (1.46 ml, 9.47 mmol) disuelta en dioxano (25.0 ml) se agregó gota a gota. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente y después de 30 minutos, el producto deseado se observó por CLEM m/z 313 ($M+H^+$). El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo crudo se disolvió en dioxano (20 ml), a este se le agregaron diisopropiletilamina (6,31 ml, 36.22 mmol) y 2-Metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-ol (3.95 g, 23.77 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas. El trabajo acuoso proporcionó un sólido anaranjado pálido. La recristalización a partir de éter y hexanos, seguido por la filtración del sólido proporcionó cristales blancos. Rendimiento 50.28%, ^1H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 9.90 (s, 1H); 7.42 (d, 2H); 6.76 (s, 1H); 4.09 (m, 2H); 3.95 (d, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.09 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 1.90 (m, 2H); 1.66 (m, 2H); 1.19 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 443 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A9

Éster de etilo del ácido 4-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico;

[método 3]. La purificación por Cromatografía Instantánea (5-30% acetato de etilo/hexano). Rendimiento 33 % aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 8.38 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 4.04 (m, 2H); 3.88 (d, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.54 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.29 (m, 2H) 1.18 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 446,2 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A10

Éster de metilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 3]. La cromatografía instantánea (hexanos:acetato de etilo = 2:1) proporciona el Compuesto A10 como un sólido amarillo (173 mg, 30 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.80-1.88 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.72-2.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). 3.94-4.06 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{16}H_{17}F_3N_6O_5$ 430.12, encontrada 431.4 (MH^+).

Compuesto A11

2,6-Dimetil-4-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-morfolina;

[método 3]. La purificación por Cromatografía Instantánea (0-30% acetato de etilo / hexano). Rendimiento 57 % aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 8.37 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.62 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 1.12 (t, 6H). CLEM (ESI) m/z 403 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A12

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-3-carboxílico;

[método 3]. La purificación por Cromatografía Instantánea (0-50% acetato de etilo / hexano). Rendimiento 50 % aceite amarillo. ^{1}H RMN 400 MHz DMSO δ (ppm): 8.36 (s, 1H); 6.72 (s, 1H); 4.08 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.69 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.76 (m, 2H); 1.57 (m, 1H); 1.17 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 445 (M^+H^+, 100%).

Compuesto A13

Etilamida del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1]. Purificación por CLAR. Rendimiento 16%. ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.17 (s, 1H); 6.43 (s, 1H); 4.06 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.12 (m, 2H); 2.58 (m, 3H); 1.88 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 416.1 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A14

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1]. El producto se purificó por cromatografía de columna en sílice (Biotage) usando hexano/acetato de etilo (7:3). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.23 (s, 1H, pirimidina); 7.78 (d, 2H), 7.40-7.35 (dd, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.30 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{24}N_6O_5$: m/z 453.2 ($M + H^+$, 100 %)

Compuesto A15

4-(2-Metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidina;

[método 3]. El producto se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de etilo (7:3). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.20 (s,1H, pirimidina); 6.45 (s, 1H); 3.80 (s, 3H, CH_3), 3.60-3.50 (m, 4H); 1.75-1.60 (m, 5H). CLEM (ESI) para

$C_{14}H_{15}F_3N_6O_3$: m/z 373 ($M + H^+$, 100 %)

Compuesto A16

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; Método General 7:

El éster de etilo del ácido 1-(6-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico 1 (0.22 g, 0.63 mmol) y alcohol 2-(triflúormetanol)bencílico (0.11 g, 1.26 mmol) se disolvieron en DMF a temperatura ambiente. El hidruro de sodio (30 mg, 1.26 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con HCl acuoso al 10%, y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por CLEM preparatoria. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.20 (s, 1H); 7.63 (t, 2H); 7.55 (t, 1H); 7.39 (t, 1H); 5.63 (s, 2H); 4.13 (q, 2H); 3.95 (d, 2H); 3.14 (t, 2H); 2.54 (m, 1H); 1.98 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.24 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_5$: m/z 454 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A17

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 7]. El residuo se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de etilo (3/1, v/v). ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.22 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.58 (t, 2H); 7.49 (t, 1H); 5.52 (s, 2H); 4.15 (q, 2H); 3.62 (m, 2H); 3.15 (t, 2H); 2.60 (m, 1H); 2.00 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.27 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_5$: m/z 469 ($M+H^+$, 100 %)

C mpuesto A18

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 7.]. El residuo se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de etilo(3/1, v/v). ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.20(s, 1H); 7.62(d, 2H); 7.52(d, 2H); 5.52(s, 2H); 4.11(q, 2H); 3.96(m, 2H); 3.15(t, 2H); 2.58(m, 1H); 2.01(m, 2H); 1.81(m, 2H); 1.25(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_5$: m/z 454 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A19

Éster de etilo del ácido 1-[5-bromo-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; Método General 8.

Una mezcla del éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico (150 mg, 0.37 mmol) y NBS (65 mg, 0.37 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60°C durante 2 días. La mezcla se apagó con tiosulfato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró in *vacuo*. La cromatografía instantánea (hexanos:acetato de etilo = 3:1) proporciona el Compuesto **A19** como un sólido blanco (100 mg, 57 %). ^{1}HRMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.22-4.33 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}BrF_3N_5O_3$ 477.06, encontrada 478.0 (MH^+).

Compuesto A20

Éster de etilo del ácido 1-[5-acetilamino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

y

Compuesto A21 Éster de etilo del ácido 1-[5-diacetilamino-6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

Método General 9:

Una mezcla de compuesto A6 (100 mg, 0.24 mmol) y anhídrido acético (0.1 ml, 1 mmol) en piridina (5 ml) se calentó hasta 60°C durante tres días. La mezcla se concentró in *vacuo*. La cromatografía instantánea (hexanos:acetato de etilo = 1:1) proporciona el Compuesto A20a (7 mg, 7 %) y A20b (40 mg, 34 %) ambos como un aceite amarillo. Compuesto A20a ^{1}HRMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.33 (t, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.55-2.62 (m, 1H), 3.16 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.06-4.22 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}F_3N_6O_4$ 456.17, encontrada 457.2 (MH^+). Compuesto A20b ^{1}H RMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25 (t, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.55-2.62 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.06-4.22 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}F_3N_6O_5$ 498.18, encontrada 499.4 ($M+H^+$).

Compuesto A22

Ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 3]. Purificación de parte del crudo por CLAR. Rendimiento 8.58 % sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 8.33 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 3.88 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.22 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 1.93 (m, 2H); 1.59 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 417 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A23

Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[2-(2-trifluórmetil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[métod 7]. El residuo se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de etilo (9/1,v/v). ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.63 (s,1H); 7.45 (m, 4H); 4.16 (q,2H); 4.03 (m, 2H); 3.89 (t, 2H); 3.08 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.28 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_5$: m/z 468 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A24

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-[2-(3-trifluórometil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 7]. El residuo se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de etilo (9/1, v/v). ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.63 (s,1H); 7.45 (m, 4H); 4.16 (q,2H); 4.03 (m, 2H); 3.89 (t, 2H); 3.08 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.28 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_5$: m/z 468 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A25

Éster de etilo del ácido 1-[5-di-(metansulfonil)amino-6-(2-metil-5-trifluórometil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; Método General 10:

El Compuesto A6 (150 mg, 0.36 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). A esto se le agregó DIEA (0.125 ml) y anhídrido metansulfónico (94 mg, 0.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se apagó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó in *vacuo* y se purificó por CLAR para dar el compuesto A25 como un sólido amarillo (24 mg, 12 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.50 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.17(q, 2H), 4.44-4.55 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}F_3N_6O_5S_2$ 570.12, encontrada 571.3 (MH^+).

Compuesto A26

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1]. El residuo se purificó por cromatografía de columna (Biotage) usando 10 % hexano/acetato de etilo. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.16 (s, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 4.16 (q, 2H); 4.01 (m, 1H); 3.21 (t, 2H); 2.97 (s, 9H); 2.90 (s, 9H); 2.63 (m, 1H); 2.02 (m, 2H); 1.85 (m, 4H); 1.27 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{19}F_3N_4O_5$: m/z 440 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A27

Éster de etilo del ácido 1-[5-metil-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; Método General 11.

Una mezcla de A19 (100 mg, 0.21mmol), ácido metil borónico (25 mg, 0.42 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (15 mg, 0.021 mmol) y carbonato de potasio (87 mg, 0.62 mmol) en DMF seco (5 ml) se calentó hasta 100°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró in *vacuo*. La cromatografía instantánea (hexanos:acetato de etilo = 3:1) proporciona el Compuesto A27 como un aceite (20 mg, 23 %). ^{1}HRMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}F_3N_5O_3$ 413.17, encontrada 414.4 (MH^+).

Compuesto A28

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[métod 1]. El residuo se purificó por cromatografía de columna (Biotage) usando 10% hexano/acetato de etilo. Rendimiento 74 %. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.14 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.26 (d, 1H); 4.17 (q, 2H); 4.03 (m, 2H); 3.23 (t, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); 1.85 (m,2H); 1.28 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{19}F_3N_4O_5$: m/z 440 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A29

Éster de etilo del ácido 1-{1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

[método 1]. El residuo se purificó por cromatografía de columna (Biotage) usando 10% hexano/acetato de etilo. Rendimiento 58 %. ^{1}H RMN, 400 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.01 (s, 1H); 7.47 (d, 2H); 6.93 (d, 2H); 4.16 (q, 2H); 4.05 (m, 2H); 3.23 (t, 2H); 2.66 (m, 1H); 2.09 (m, 2H); 1.93 (m ,2H); 1.28 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{191}F_3N_4O_5$: m/z 440 ($M+H^+$, 100 %)

Compuesto A30

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1]. Rendimiento 0.016 g, 16%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.17 (s, 1H); 7.10 (m, 4H); 4.18 (q, 2H); 4.03 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.63 (m 1H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.29 (m, 3H) . CLEM (ESI) m/z 391 ($M+H^+$,100%)

Compuesto A31

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 3]. El producto se purificó por cromatografía de columna en sílice (Biotage) usando hexano/acetato de etilo (7:3). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.23 (s,1H, pirimidina); 5.97 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.10-4.00 (m,2H), 3.50 (s,3H),

3.30-3.20 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (m,2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.30 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{17}H_{22}N_6O_5$: m/z 391.3 ($M + H^+$, 100 %)

Compuesto A32

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 50:50]. Rendimiento 0.010 g, 9 %. Sólido amarillo.^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.17 (s, 1H); 7.52 (d, 2H); 7.03 (d, 2H); 4.17 (q, 2H); 4.02 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.29 (m, 3H) CLEM (ESI) m/z 452, 453 ($M+H^+$,100%)

Compuesto A33

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1]. Rendimiento 0.009g, 9%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.17 (s, 1H); 7.37 (d, 2H); 7.08 (d, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.29 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 407 ($M+H^+$,100%)

Compuesto A34

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

Método General 1a: Una mezcla del compuesto 7 (63 mg, 0.2 mmol), 4-hidroxibencen carboxamida (35 mg, 0.26 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol) en DMF (1 ml) se calentó en un microondas durante 2 minutos a 80°C.

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A34 se obtiene como un sólido amarillo (65 %). ^{1}HRMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.19 (t, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 4.07 (q, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{21}N_5O_6$ 415.15, encontrada 416.2 (MH^+).

Compuesto A35

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A35 se obtiene como un sólido amarillo (71%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_6$ 430.19, encontrada 431.4 (MH^+).

Compuesto A36

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclopentil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A36 se obtiene como un sólido amarillo (58%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.58-1.92 (m, 8H), 1.98-2.15 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.00 (quinteto, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.18 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}N_4O_5$ 440.21, encontrada 441.2 (MH^+).

Compuesto A37

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A37 se obtiene

como un sólido amarillo (77 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 6.36 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.18 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_5$ 437.17, encontrada 438.2 (MH^+).

Compuesto A38

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A38 se obtiene como un sólido amarillo (70 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 2H), 8.21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{24}N_4O_6$ 476.17, encontrada 477.2 (MH^+).

Compuesto A39

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-hidroxi-bencensulfonil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A39 se obtiene como un sólido amarillo (51 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_8S$ 528.13, encontrada 529.2 (MH^+).

Compuesto A40

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-ciano-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A40 se obtiene

como un sólido amarillo. ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.61-7.78 (m, 6H), 8.19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_5$ 473.17, encontrada 473.3 (MH^+).

Compuesto A41

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A41 se obtiene como un sólido amarillo. ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.14 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.35 (s, 2H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_5O_7S$ 479.15, encontrada 480.0 (MH^+).

Compuesto A42

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A42 se obtiene como un sólido amarillo. ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.14 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.36 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.77 (s, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}N_6O_6$ 466.16, encontrada 467.2 (MH^+).

Compuesto A43

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A43 se obtiene como un sólido amarillo. ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m,

2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.14 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{19}N_4O_8SNa$ 474.08, encontrada 475 ($M+H^+$).

Compuesto A44

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A44 se obtiene como un sólido amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.69 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}N_7O_5$ 439.16, encontrada 440.4 (MH^+).

Compuesto A45

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoilmetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A45 se obtiene como un sólido amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.17(d, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_5O_6$ 429.16, encontrada 430.3 (MH^+).

Compuesto A46

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto a46 se obtiene como un sólido amarillo. ^1HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m,

2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.82 (dd, 2H), 7.94 (dd, 2H), 8.19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_7$ 517.16, encontrada 518.3 (MH^+).

Compuesto A47

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-metoxi-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A47 se obtiene como un sólido amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.17(d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_8$ 478.19, encontrada 479.2 (MH^+).

Compuesto A48

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A48 se obtiene como un sólido amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 8.16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}N_6O_7$ 470.15, encontrada 471.1 (MH^+).

Compuesto A49

4-(4,4-Difluór-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[método 2 seguido por método 3]. La purificación por CLAR proporciona un sólido amarillo. Rendimiento 54.71%. 1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.29 (s, 1H); 6.52 (s, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.71 (m, 2H); 2.11 (m, 2H); 2.01 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 409.2 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A50

Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-oxo-ciclohexil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A50 se obtiene como un sólido amarillo (45 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-2.05 (m, 6H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{283}N_4O_6$ 468.2, encontrada 469.2 (MH^+).

Compuesto A51

Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A51 se obtiene como un sólido amarillo (61 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_6$ 442.19, encontrada 443.0 (MH^+).

Compuesto A52

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-propionil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A52 se obtiene

como un sólido amarillo (70 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.01 (q, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.21(d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.17 (s, 2H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_6$ 428.17, encontrada 429.3 (MH^+).

Compuesto A53

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A53 se obtiene como un sólido amarillo (57 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 7.28 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}N_6O_5S$ 456.12, encontrada 457.2 (MH^+).

Compuesto A54

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A54 se obtiene como un sólido amarillo. ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 3.05 (t, 0.5H), 3.22 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.55 (t, 0.5H), 7.07(d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.15 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}N_4O_6$ 416.17, encontrada 417.3 (MH^+).

Compuesto A55

{4-[6-(4,4-Difluor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona;

Procedimiento General 2 seguido por el método 1a. La cromatografía de columna instantánea [Hexano:Acetato de etilo=1:1] proporciona el intermediario

como un aceite amarillo (444 mg, 84 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.40(s, 1H); 3.70(sb, 4H); 2.1(t, 4H). Masa exacta calculada para $C_9H_9ClF_2N_4O_2$ 278.04, CLEM (ESI) m/z 279.3($M+H^+$, 100%).

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto **A55** como un sólido amarillo (26 mg, 59 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.25(s,1H); 7.90(dd,2H);7.80(dd, 2H); 7.61(td, 1H); 7.50(td, 2H); 7.26(d,2H); 3.75 (sb, 4H);2.15(qu,4H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{18}F_2N_4O_4$ 440.13, CLEM (ESI) m/z 441.3($M+H^+$, 100 %).

Compuesto A56

Éster de metilo del ácido 3-{4-[6-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A56 como un sólido amarillo (10 mg, 24 %).

^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.21(s,1H); 8.04(d,2H);7.24(d,.2H); 4.01(s, 2H); 3.75 (sb, 4H);2.15(q,4H); 2.00(sb,3H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{18}F_2N_4O_6$ 436.12, CLEM (ESI) m/z 437.3 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto A57

2-[6-(4,4-Difluor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-5-etansulfonil-feniilamina;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A57 como un aceite amarillo (31mg, 70 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.35 (s,1H); 8.18 (s,1H); 7.85 (s,1H); 7.63 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 3.78 (s, 4H); 3.16 (q, 2H); 2.20 (q,4H); 1.21 (sb,3H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}F_2N_5O_5S$ 443.11, CLEM (ESI) m/z 444.3 ($M+H^+$, 100 %).

C mpuesto A58

4-(4-Ciclopentil-fenoxi)-6-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidina;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A58 como un sólido amarillo (20 mg, 50 %). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.21 (s,1H); 7.25 (d,2H); 7.06 (d, 2H); 3.70 (s, 4H); 3.03 (q,1H); 2.10 (sb, 4h); 1.80 (d,2H); 1.71 (t,2H); 1.60 (sb, 4H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3$ 404.17, CLEM (ESI) m/z 405.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A59

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dicloro-4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A59 se obtiene como un sólido amarillo (52 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 16H), 4.15 (q, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.95 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_6S$ 532.21, encontrada 533.3 (MH^+).

Compuesto A60

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-cloro-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A60 se obtiene como un sólido amarillo (52 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 16H), 4.15 (q, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.95 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_6S$ 532.21, encontrada 533.3 (MH^+).

Compuesto A61

Éster de etilo del ácido 1-[6-[4-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A61 se obtiene como un sólido amarillo (52 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 16H), 4.15 (q, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.95 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_6S$ 532.21, encontrada 533.3 (MH^+).

Compuesto A62

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cianometil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A62 se obtiene como un sólido amarillo (52 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 16H), 4.15 (q, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.95 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_6S$ 532.21, encontrada 533.3 (MH^+).

Compuesto A63

(4-{6-[4-(2-Metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona;

Procedimiento General 2 seguido por el método 1a. La cromatografía de columna instantánea [Metanol: Diclorometano=1:9] proporciona el compuesto intermediario de monocloro como un aceite rojo (124 mg, 35 %). Masa exacta calculada para $C_{11}H_{16}ClN_5O_4S$ 349.06, CLEM (ESI) m/z 350.1($M+H^+$, 100 %). [método 1a]. La cromatografía de columna instantánea [Hexano: Acetato de etilo=2:1 luego Metanol: Diclorometano=1:9] proporciona el Compuesto A63 como

un aceite amarillo (7 mg, 14 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.13 (d,2H); 7.91 (d,2H); 7.80 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.50 (d, 2H); 7.21 (t, 1H); 4.03 (m, 2H); 3.71 (db, 6H); 3.31 (sb, 2H); 3.08 (s,3H); 3.00 (s,2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}N_5O_6S$ 511.15, CLEM (ESI) m/z 512.1 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A64

4-(4-{6-[4-(2-Metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

[método 1a]. La cromatografía de columna instantánea [Hexano: Acetato de etilo=2:1 luego Metanol: Diclorometano=1:9] proporciona el Compuesto A64 como un aceite amarillo (6 mg, 13 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.20 (s,1H); 7.21 (d,2H); 7.05 (d, 2H); 3.63 (s, 4H); 3.20 (d, 2H); 3.03 (s,3H); 2.90 (m, 4H); 2.80 (t, 2H); 2.61 (sb, 4H); 2.18 (s, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}N_5O_6S$ 477.17, CLEM (ESI) m/z 478.1 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A65

Éster de metilo del ácido 3-(4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-3-oxo-propiónico;

[método 1a]. La cromatografía de columna instantánea [Hexano: Acetato de etilo=2:1 luego Metanol: Diclorometano=1:9] proporciona el Compuesto A65 como un aceite amarillo (7 mg, 14 %). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.20 (s,1H); 8.02 (d, 2H); 7.26 (d,2H); 4.01 (d, 2H); 3.73 (s, 7H); 3.10 (sb, 5H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_6S$ 507.14, CLEM (ESI) m/z 508.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A66

4-(4-Metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-trifluórometil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[método 2 seguido por el método general 3]. La purificación por CLAR

proporciona el A66 como un sólido amarillo. Rendimiento: 18%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.10 (s, 1H); 6.36 (s, 1H); 3.95 (d, 2H); 3.65 (s, 3H); 2.93 (m, 2H); 1.62 (m, 3H); 1.14 (m, 2H); 0.85 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 387 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A67

4-(4-Bromo-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[método 2 seguido por el método general 3]. La purificación final por CLAR proporciona un sólido anaranjado. Rendimiento 22%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.31 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 4.41 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.66 (m, 2H); 2.17 (m, 2H); 1.98 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 453 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A68

4-(2-Metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

[método 1a]. Proporciona el Compuesto A68 como un sólido amarillo (501 mg, 55% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.25 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 4.13 (dt, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.07 (td, 2H); 1.82 (d, 2H); 1.63-1.56 (m, 1H); 1.40-1.22 (m, 6H); 0.93 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{21}F_3N_6O_3$ 414.16, CLEM (ESI) m/z 415.3 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A69

Amida del ácido 1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 3]. La purificación por CLAR proporciona un sólido amarillo. Rendimiento 16%. ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.17 (s, 1H); 6.43 (s, 1H); 4.06 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.12 (m, 2H); 2.58 (m, 3H); 1.88 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 416.1 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A70

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-2H-cromen-6-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A70 se obtiene como un sólido amarillo (43%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{20}N_4O_7$ 440.13, encontrada 441.3 (MH^+).

Compuesto A71

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-benzo[1,3]oxatiol-6-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A71 se obtiene como un sólido amarillo (34%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.14 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{18}N_4O_7S$ 446.09, encontrada 447.0 (MH^+).

Compuesto A72

Éster de etilo del ácido 1-[6-(9H-carbazol-2-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A72 se obtiene como un sólido amarillo (89%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{23}N_5O_5$ 461.17, encontrada 462.3 (MH^+).

C mpuesto A73

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(9-oxo-9H-fluoren-2-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A73 se obtiene como un sólido amarillo (84%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 4H), 8.16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{22}N_4O_6$ 474.15, encontrada 475.1 (MH^+).

Compuesto A74

Éster de etilo del ácido 1-{5-amino-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico

Método General 12:

El A51 (348 mg, 0.786 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se agregó paladio en carbono activado (tipo degussa 10peso) y la mezcla se purgó con H_2. La reacción se monitoreó por CLEM y después de completar, el crudo se filtró a través de celite y carbono activado. La purificación por CLAR proporcionó el Compuesto A74 como un aceite amarillo ligero. Rendimiento: 26%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.14(s, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.05 (d, 2H); 6.38 (s, 2H); 4.19 (m, 2H); 3.88 (d, 2H); 3.17 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 2,63 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 2.14 (d, 2H); 1.91 (m, 2H); 1.30 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 413.4 (M^+H^+, 100%).

Compuesto A75

Éster de etilo del ácido 1-[6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

Método General 13:

El A74 (61 mg, 0,148 mmol) y diisopropiletilamina (84 ml, 0.484 mmol) se disolvieron en diclorometano y el anhídrido trifluoracético (0.51 ml, 0.363 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y la CLEM indicó el producto deseado. La purificación por CLAR proporciona un aceite amarillo ligero. Rendimiento 72.97%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.21 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 4.15 (m, 4H); 3.13 (m, 2H); 2.89 (m, 2H); 2.77 (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 1.99 (m, 2H); 1.77 (m, 2H); 1.26 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 509.2 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A76

Éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 12]. La purificación por CLAR proporciona un aceite. Rendimiento 8%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.05 (s, 1H); 7.38 (m, 8H); 7.12 (d, 2H); 5.86 (s, 1H); 4.18 (m, 2H); 3.99 (s, 2H); 3.80 (d, 2H); 2.94 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.09 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.29 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 449.3 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A77

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-benzoil-5-metoxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A77 se obtiene como un sólido amarillo (52%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 16H), 4.15 (q, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.95 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}N_6O_6S$ 532.21, encontrada 533.3 (MH^+).

Compuesto A78

Éster de etilo del ácido 1-[6-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A78 como un sólido amarillo (63 mg, 61%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.20 (d,1H); 8.08 (s, 1H); 7.43 (dd,1H); 7.30 (d, 1H); 4.09 (q, 2H); 3.95 (dt,2H); 3.15 (td, 2H); 2.55 (m, 1H); 1.95 (dt, 2H); 1.77 (td, 2H); 1.19 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}Cl\ N_5O_5$ 407.10, CLEM (ESI) m/z 408.3 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A79

Éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A79 se obtiene como un aceite (46%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 8.16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{20}N_4O_7$ 416.13, encontrada 417.0 (MH^+).

Compuesto A80

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benciloxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A80 se obtiene como un sólido amarillo (25%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 4H), 7.27-7.41 (m, 5H), 8.19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_6$ 478.19, encontrada 479.1 (MH^+).

Compuesto A81

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A81 se obtiene como un aceite (84%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 6H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.98-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}N_5O_6$ 457.20, encontrada 458.3 (MH^+).

Compuesto A82

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetilsulfanil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A82 se obtiene como un sólido amarillo (32%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{18}F_3N_4O_5S$ 472.1, encontrada 473.1 (MH^+).

Compuesto A83

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A83 se obtiene como un sólido amarillo (79%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.02-4.05(m, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{19}F_3N_4O_6$ 456.13, encontrada 457.1 (MH^+).

Compuesto A84

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 13]. La purificación por CLAR. ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.20 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.79 (d, 2H); 7.72 (d, 2H); 7.52 (m, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.13 (d, 2H); 4.09 (m, 4H); 3.11 (m, 2H); 2.53 (m, 1H); 1.94 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 1.19 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 543.5 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A85

{4-[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona;

Procedimiento General 2 seguido por el método 3.

Intermediario: ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.26(s, 1H); 4.035(d, 2H); 2.94(td, 2H); 1.73(dt, 2H); 1.50 (m, 1H); 1.27 (m, 2H); 1.18 (m, 2H); 1.12 (dd, 2H); 0.84(t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{17}ClN_4O_2$ 284.10, CLEM (ESI) m/z 285.0($M+H^+$, 100%).

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto **A85** como un aceite amarillo (77 mg, 69% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.01(s, 1H); 7.71 (dd,2H); 7.62 (dd,2H); 7.41 (tt,1H); 7.30 (dt,2H); 7.07 (dt,3H); 3.92 (d, 2H); 2.86 (td,2H); 1.62 (dd, 2H); 1.39 (m, 1H); 1.14 (dt, 2H); 1.06 (t,2H); 1.06 (q, 2H); 0.72 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{26}N_4O_4$ 446.20, CLEM (ESI) m/z 447.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A86

{4-Metoxi-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona;

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto A86 como un aceite anaranjado (67 mg, 57% de rendimiento).

^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 7.88 (s, 1H); 7.50 (dd,2H); 7.40 (s,1H); 7.37 (tt,1H); 7.30 (t,1H); 7.22 (t,2H); 6.71 (dd,1H); 6.625 (d, 1H); 3.81 (d, 2H); 3.71 (s,3H); 2.81 (td,2H); 1.58 (dd, 2H); 1.36 (m, 1H); 1.16 (dt, 2H); 1.06 (td,2H); 1.01 (dd, 2H); 0.73 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{28}N_4O_5$ 476.21, CLEM (ESI) m/z 476.9($M+H^+$, 100%).

Compuesto A87

4-{4-[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto A87 como un sólido amarillo (62 mg, 59% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.08 (s, 1H); 7.13 (d,2H); 6.95 (d,2H); 4.00 (d, 2H); 2.96 (td,2H); 2.82 (t,2H); 2.69 (t, 2H); 2.07 (s, 3H); 1.71 (dd, 2H); 1.48 (m, 1H); 1.27 (m, 2H); 1.17 (m, 4H); 0.83 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_4O_4$ 412.21, CLEM (ESI) m/z 413.4 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A88

5-Nitro-4-(4-propil-piperidin-1-il)-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina;

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto A88 como un sólido amarillo (61 mg, 56% de rendimiento). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.56 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.02 (d, 2H); 7.22 (d,2H); 4.03 (d, 2H); 2.96 (td,2H); 1.73 (dd, 2H); 1.48 (m, 1H); 1.27 (m, 2H); 1.2 (m, 4H); 0.84 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{22}N_6O_3S$ 426.15, CLEM (ESI) m/z 427.1 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A89

Éster de metilo del ácido 3-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico;

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto A89 y A89a [enol] como un sólido amarillo (12 mg, 4 mg, 18% de rendimiento).^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): A89: 8.08 (s, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 4.02 (d, 2H); 3.92 (s,2H); 3.68

(s,3H); 2.96 (td,2H); 1.72 (dd, 2H); 1.50 (m, 1H); 1.26 (m, 2H); 1.17 (m, 4H); 0.83 (t,3H). A89a: 8.08(s, 1H); 7.94(d, 2H); 7.75(dd, 2H); 7.12 (dd,2H); 5.57(s, 1H); 4.02 (d, 2H); 3.73 (s,3H); 2.96 (t,2H); 1.72 (d, 2H); 1.51(m, 1H); 1.26 (m, 2H); 1.18 (m, 4H); 0.83 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_6$ 442.19, CLEM (ESI) m/z 443.3($M+H^+$, 100%).

Compuesto A90

5-Etansulfonil-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenilamina;

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto A92 como un sólido amarillo (60 mg, 53% de rendimiento). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm):10.2 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.11 (d, 1H); 3.13 (td, 2H); 3.04 (q, 2H); 1.81 (d, 2H); 1.59 (m, 1H); 1.28 (m, 2H); 1.2 (m, 4H); 0.84 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_5S$ 449.17, CLEM (ESI) m/z 450.3 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A91

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo;

El 4,6-Dicloro-pirimidin-5-carbonitrilo (254 mg, 1.47 mmol) se disolvió en DMF (3 mL). El K_2CO_3 (203 mg, 1.47 mmol) y fenoxi metil sulfona (253 mg, 1.47 mmol) se agregaron a la solución a 0°C. La reacción se agitó durante 30 minutos. El completado de la reacción se juzgó con CCD (EtOAc: Hex = 1:1, R_f = 0.82). Después de completar la reacción, se agregaron el oxodiimidazol (340 mg, 1.47 mmol) y K_2CO_3 (406 mg, 2.94 mmol) a la reacción a 0°C. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se calentó hasta 40°C y se mantiene durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL, dos veces). El

EtOAc se secó sobre $MgSO_2$ y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó sobre SiO_2 (EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.39) para proporcionar el compuesto deseado (523 mg; 76.1%). ^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 8.32 (1H, s), 8.02 (2H, J = 4.3 Hz, d), 8.00 (2H, J = 4.3 Hz, d), 4.68 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.05 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.83 (2H, J = 17Hz, d), 1.25 (6H, J = 7 Hz, d) ppm. CLEM: 469.4, 384.9, 357.2.

El material de partida, 4,6-Dicloro-pirimidin-5-carbonitrilo, usado en la preparación del Compuesto A91 se preparó de la siguiente manera: A una solución de 5-fomil-4,6-dicloropirimidina (3.6 g, 20.3 mmol) en EtOAc (50 ml), se le agregó una solución de NH_2OH·HCl (1.41 g, 20.3 mmol) en H_2O (30 ml) seguido por AcONa (1.67 g, 20.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se lavó con H_2O (50 ml, dos veces) y se secó sobre $MgSO_4$. El EtOAc se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto de iminohidroxi crudo (3.51 g, 90.2%). El compuesto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto de iminohidroxi (3.51 g, 18.3 mmol) se disolvió en $SOCl_2$ (20 ml) a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se mantiene durante 3 horas. La reacción se vació en H_2O (100 g) en porciones y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con H_2O (100 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el 4,6-Dicloro-pirimidin-5-carbonitrilo (2.99g, 91%). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6): 8.53 ppm; CLEM: no detectable.

Compuesto A92

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-difluórmetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 7]. El residuo se purificó por CLEM preparatoria. ^{1}H RMN, 400 MHz,

$CDCl_3$, δ (ppm): 8.19 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.08 (d, 2H); 6.47 (m, 1H); 5.43 (s, 2H); 4.12 (q, 2H); 3.93 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 1.96 (m, 2H); 1.76 (m 2H); 1.23 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_6$: m/z 452 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A93

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-difluórmetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 7]: El residuo se purificó por CLEM preparatoria. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.16 (s, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.45 (m, 1H); 5.40 (s, 2H); 4.08 (q, 2H); 3.89 (m, 2H); 3.08 (m, 2H); 2.52 (m, 1H); 1.92 (m, 2H); 1.74 (m 2H); 1.19 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_6$: m/z 452 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A94

2-{1-[6-(2-Metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-etanol;

[método 2 seguido por 3]. La purificación por CLAR proporciona un aceite de tono café. Rendimiento 21%. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.50 (s, 1H); 6.76 (s, 1H); 4.37 (d, 2H); 4.04 (s, 3H); 3.99 (m, 2H); 3.33 (t, 2H); 1.82 (m, 8H). CLEM (ESI) m/z 417 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A95

Ácido 3-{1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-propiónico;

[método 2 seguido por 3]. La purificación por CLAR proporciona un sólido de tono café. Rendimiento 21%. ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.20 (s, 1H); 6.45 (s, 1H); 4.07 (d, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.01 (m, 2H); 2.33 (m, 2H); 2.19 (m, 2H); 1.58 (m, 4H); 1.28 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 459 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A96

4-[4-(4-Metil-bencil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-trifluórometil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[método 2 seguido por 3]. La purificación por Cromatografía Instantánea proporciona un aceite amarillo. Rendimiento 29%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.25 (s, 1H); 7.11 (m, 2H); 7.04 (m, 2H); 6.51 (s, 1H); 4.12 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.03 (t, 2H); 2.57 (d, 2H); 2.34 (s, 3H); 1.83 (m, 3H); 1.33 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 477 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A97

4-(3-Metansulfonil-pirrolidin-1-il)-6-(2-metil-5-trifluórometil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[métodos 2 y 3]. La purificación por CLAR proporciona un aceite de tono café. Rendimiento 30%. CLEM (ESI) m/z 438 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A98

4-(2-Metil-5-trifluórometil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(2-trifluórometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidina;

[métodos 2 y 3]. La purificación por CLAR proporciona un sólido anaranjado. Rendimiento 77%. ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.29 (s, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.02 (m, 2H); 6.54 (s, 1H); 3.82 (m, 7H); 2.09 (m, 5H). CLEM (ESI) m/z 533.1 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A99

4-(2-Metil-5-trifluórometil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina;

[métodos 2 y 3]. La purificación por CLAR proporciona el A99 como un aceite café. Rendimiento 12%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.31 (s, 1H); 6.54 (s,

1H); 4.22 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.12 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.72 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 482.1 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A100

Éster de etilo del ácido 4'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

[método 1a]. La purificación por CLAR proporciona el Compuesto A100 como un sólido amarillo (43 mg, 41%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 7.84 (d,1H); 7.81 (s, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.52 (t,1H); 7.41 (q,2H); 7.17 (d, 2H); 6.57 (d, 1H); 4.10 (q, 2H); 3.48 (dt,2H); 3.03 (td, 2H); 2.50 (m, 5H); 1.96 (dd, 2H); 1.81 (td, 2H); 1.21 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{25}N_3O_6$ 475.17 CLEM (ESI) m/z 476.0 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A101

Éster de etilo del ácido 3'-nitro-4'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

[método 1]. La purificación por CLAR proporciona el Compuesto A101 como un aceite amarillo (49 mg, 49%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 7.89 (d,1H); 7.21 (d, 2H); 7.05 (d, 2H); 6.60 (d,1H); 4.19 (q,2H); 3.56 (dt, 2H); 3.12 (td, 2H); 2.91 (t, 2H); 2.78 (t,2H); 2.59 (t, 1H); 2.17 (s, 3H); 2.04 (dd, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.30 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{27}N_3O_6$ 441.19 CLEM (ESI) m/z 442.5 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A102

Éster de etilo del ácido 4'-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A102 como un sólido amarillo (28 mg, 27%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.03 (d, 2H); 7.92 (d, 1H); 7.24 (d,

2H); 6.65 (d, 1H); 4.19 (q, 2H); 3.57 (dd, 2H); 3.12 (td, 2H); 2.62 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 2.05 (dd, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.30(t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{25}N_3O_8$ 471.16 CLEM (ESI) m/z 472.4 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A103

Éster de etilo del ácido 4'-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A103 como sólido café (61 mg, 57%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 9.83 (s,1H); 7.97 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.10 (d,1H); 6.76 (d, 1H); 4.10 (q,2H); 3.45 (d, 2H); 3.16 (m, 4H); 2.69 (m, 1H); 1.93 (d,2H); 1.69 (t, 2H); 1.18 (t,3H); 1.12 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_7S$ 478.15 CLEM (ESI) m/z 479.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A104

Éster de etilo del ácido 4'-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A104 como aceite café (64 mg, 65%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.85 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.53 (dd,2H); 7.45 (d, 1H); 7.41 (dd, 2H); 4.20 (q, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.13 (td, 2H); 2.60 (m, 1H); 2.06 (dd, 2H); 1.90 (td, 2H); 1.30 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_5$ 437.17 CLEM (ESI) m/z 438.3($M+H^+$, 100%).

Compuesto A105

4-(2-Metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-trifluórmetil-piperidin-1-il)-pirimidina;

[método 2 seguido por 3]. La purificación por CLAR proporciona un aceite anaranjado. Rendimiento 41%. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.31 (s, 1H); 6.54 (s, 1H); 4.22 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.12 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.72

(m, 2H). CLEM (ESI) m/z 481.1 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A106

4-(2-Metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidina;

[método 3]. La purificación por CLAR proporciona el A106 como un sólido anaranjado. Rendimiento 55%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.28 (s, 1H);7.47 (m, 2H); 7.34 (m, 2H); 6.53 (s, 1H); 4.03 (d, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.42 (m, 1H); 3.33 (m, 2H); 2.09 (m, 3H); 1.74 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 481.1 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A107

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-etinil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. La purificación por CLAR semipreparatoria proporciona el producto puro en 50%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.12 (s, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.19 (s, 1H); 7.06 (m, 1H); 4.10 (q, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.03 (s, 1H); 2.56 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 1.20 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{20}N_4O_5$: m/z 396 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A108

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Purificado por CLAR semipreparatoria, proporciona el producto puro en 42%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.00 (s, 1H); 7.06 (m, 3H); 4.02 (q, 2H); 3.86 (m, 2H); 3.07 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 1.87 (m, 2H); 1.69 (m, 2H); 1.12 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{18}ClFN_4O_5$: m/z 424 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A109

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,4-difluor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Purificado por CLAR semipreparatoria, proporciona el producto puro en 34%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.14 (s, 1H); 7.15 (m, 1H); 6.89 (m, 2H); 4.14 (q, 2H); 3.98 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 2.60 (m, 1H); 2.00 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 1.24 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{18}F_2N_4O_5$: m/z 408 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A110

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 1a]. Purificado por CLAR semipreparatoria, proporciona el producto puro en 41%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.07 (s, 1H); 7.26(m, 2H); 7.02 (t, 1H); 4.09(q, 2H); 3.94 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 1.19 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{18}BrFN_4O_5$: m/z 468 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A111

4-(3-Etinil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

[método 1a]. Purificado por CLAR semipreparatoria, proporciona el producto puro en 28%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.07 (s, 1H); 7.28 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.01 (s, 1H); 2.93 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.48 (m, 1H); 1.28 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 0.83 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{22}N_4O_3$: m/z 366 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A112

4-(4-Cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

[método 1a]. Purificado por CLAR semipreparatoria, proporciona el producto puro en 39%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.04 (s, 1H); 7.13 (m, 3H); 4.01 (m,

2H); 2.94 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.49 (m, 1H); 1.28 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 0.82 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{20}ClFN_4O_3$: m/z 394 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A113

4-(2,4-Difluor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

[método 1a]. Purificado por CLAR semipreparatoria, proporciona el producto puro en 54%. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.04 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 4.00 (m, 2H); 2.94 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.49 (m, 1H); 1.28 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 0.82 (t, 3H).CLEM (ESI) para $C_{18}H_{20}F_2N_4O_3$: m/z 378($M+H^+$, 100%).

Compuesto A114

4-(4-Bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

[método 1a]. Purificado por CLAR semipreparatoria, proporciona el producto puro en 62%. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.15 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.12 (t, 1H); 4.10 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 1.59 (m, 1H); 1.36 (m, 2H); 1.26 (m, 4H); 0.93 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{20}BrFN_4O_3$: m/z 438 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A115

Éster de etilo del ácido 3'-nitro-2'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico;

Procedimiento General 2:

El monocloro intermediario como un aceite amarillo (128 mg, 80% de rendimiento). Masa exacta calculada para $C_{15}H_{13}ClN_2O_4$ 320.06, CLEM (ESI) m/z 320.8($M+H^+$, 100%). [método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A119 como un aceite amarillo (44 mg, 50%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.30 (d,1H); 7.42 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 6.40 (d, 1H); 4.34 (q, 2H); 3.95 (dt, 2H); 3.36 (td, 2H); 3.10(t, 2H); 2.96 (t, 2H); 2.74 (m, 1H); 2.34 (s, 3H); 2.20 (dt, 2H); 2.05 (td, 2H); 1.44 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{27}N_3O_6$ 441.19 CLEM (ESI) m/z 442.3

(M+H$^+$, 100%).

Compuesto A116

4-[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A116 como un aceite amarillo (34 mg, 32%).^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.09 (d,1H); 7.24 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 6.15 (d,1H); 3.80 (d, 2H); 3.06 (td, 2H); 2.91 (t,2H); 2.77 (t, 2H); 1.77 (d, 2H); 1.51 (m, 1H); 1.36-1.22 (m, 6H); 0.8 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_3O_4$ 411.22 CLEM (ESI) m/z 412.4 (M+H$^+$, 100%).

Compuesto A117

Éster de etilo del ácido 2'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A117 como un aceite amarillo (37 mg, 39%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.24 (d,1H); 7.97 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 7.68 (t,1H);7.57(t, 2H); 7.27 (d, 2H); 6.36 (d,1H); 4.23 (q, 2H); 3.87 (dt, 2H); 3.23 (td, 2H); 2.66-2.60 (m, 1H); 2.08 (dt, 2H); 1.92 (td, 2H); 1.33 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{25}N_3O_6$ 475.17 CLEM (ESI) m/z 476.2(M+H$^+$, 100%).

Compuesto A118

4-(4-{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

[método 1a]. El crudo se disolvió en diclorometano y se purificó por CCD preparativa. [SiO_2; 20/80 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 37 mg, 48%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.36 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.11 (m, 3H); 6.95 (m, 3H); 4.12 (hepteto, 1H); 3.94 (tt, 2H); 3.33 (m, 2H); 2.84 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 2.15 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 1.75 (m, 2H). CLEM (ESI),

m/z 480 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A119

[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-fenil-metanona;

Procedimiento General 2: Monocloro intermediario como un aceite amarillo (142 mg, 80% de rendimiento). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{11}ClN_2O_4$ 354.04, CLEM (ESI) m/z 355.2($M+H^+$, 100%). [método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A119 como un sólido amarillo (26 mg, 29%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.33 (d,1H); 8.07 (d, 2H); 7.94 (d, 2H); 7.77 (m,1H); 7.65 (t, 2H); 7.37 (d, 2H); 6.44 (d,1H); 3.96 (d, 2H); 3.28 (td, 2H); 1.95 (d, 2H); 1.71-1.65 (m, 1H); 1.51-1.38 (m, 6H); 1.1 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{27}N_3O_4$ 445.20 CLEM (ESI) m/z 446.0($M+H^+$, 100%).

Compuesto A120

4-(4-{5-Nitro-6-[4-(2-trifluórometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

[método 2 seguido por el método 1]. Rendimiento 0.173 g, 83%. Sólido amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ d (ppm): 8.30 (s, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.42 (m, 1H);6.93 (m, 2H); 4.75 (m, 1H); 3.77 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 1.95 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 403 ($M+H^+$,100%)

[método 1a]. El Compuesto A120 se purificó a través de un tapón de sílice [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.067 g, 85%. Aceite amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.12 (s, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.15 (m, 2H); 6.97 (m, 4H); 3.72 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 2.70 (m, 3H); 2.08 (m, 4H); 1.97 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 531 ($M+H^+$,100%)

Compuesto A121

4-(4-{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

[método 1]. Purificación por CLAR. Rendimiento 52%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.11 (s, 1H);); 7.17 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 4.06 (d, 2H); 3.23 (t, 2H); 3.12 (d, 2H); 3.00 (m, 2H); 2,85 (t, 2H); 2.72 (t, 2H); 2.10 (s, 3H); 1.81 (m, 4H); 1,28 (m, 2H); 0.84 (t, 6H). CLEM (ESI) m/z 453 ($M+H^+$, 100%)

[método 1a]. La purificación por CLAR proporciona un sólido amarillo. Rendimiento 62%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.13 (s, 1H); 7.15 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 4.02 (d, 2H); 3.22 (m, 3H); 2.83 (t, 2H); 2,70 (t, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.10 (m, 5H); 1.04 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 453.2 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A122

(4-{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona;

La purificación por CLAR proporciona un sólido amarillo. Rendimiento 68%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.04 (s, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.61 (d, 2H); 7.41 (m, 1H); 7.30 (m,2H); 7.08 (m, 2H); 3.92 (d, 2H); 3.13 (m, 3H); 2.21 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); 1.83 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 487.1 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A123

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto A123 como un sólido amarillo (85 mg, 86% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.13 (s,1H); 7.79 (d, 2H); 7.76 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.10 (d,2H); 4.09 (q, 2H); 3.96 (dt,2H); 3.15 (td, 2H); 2.59-2.52 (m, 1H); 1.96 (dt, 2H); 1.77 (td, 2H); 1.19 (t,3H). Masa exacta

calculada para $C_{25}H_{23}FN_4O_6$ 494.16, CLEM (ESI) m/z 495.1 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A124

(4-Flúor-fenil)-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-metanona;

[método 1]. La CLAR proporciona el Compuesto A124 como un sólido amarillo (69 mg, 84% de rendimiento). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.10 (s, 1H); 7.78 (d, 2H); 7.76 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.09 (tt, 2H); 4.03 (d, 2H); 2.96 (td, 2H); 1.73 (dd, 2H); 1.51(m, 1H); 1.37 (m, 2H); 1.21 (m, 2H); 1.15 (m, 2H); 0.83 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{25}FN_4O_4$ 464.19, CLEM (ESI) m/z 465.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A125

4-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[método 3]. La purificación por CLAR proporciona un aceite amarillo. Rendimiento 38%. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.16 (s, 1H); 6.38 (s, 1H); 3.98 (d, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.21 (m, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.08 (m, 2H); 1.89 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 417 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A126

4-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[método 3]. La purificación por CLAR proporciona el A126 como un aceite amarillo. Rendimiento 21%. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.05 (s, 1H); 6.30 (s, 1H); 3.93 (d, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.07 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 1.69 (m, 3H); 1.15 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 417 ($M+H^+$, 100%)

C mpuesto A127

4-{4-[6-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

[método 1a]. La purificación por CLAR proporciona el A127 como un sólido amarillo. Rendimiento 19%. ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.04 (s, 1H); 7.07 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 3.98 (d, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.14 (d, 2H); 2.92 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 2.64 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.74 (m, 3H); 1,20 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 414.45 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A128

4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

[método 2 seguido por 1a]. La purificación por CLAR proporciona un sólido anaranjado. Rendimiento 41%. ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.11 (s, 1H); 6.36 (s, 1H); 3.97 (d, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2,93 (m, 2H); 1.69 (m, 3H); 1.43 (m, 2H); 1.16 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 431.1 ($M+H^+$, 100%)

0proporciona un sólido amarillo. Rendimiento 22%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.03 (s, 1H); 7.08 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 3.98 (d, 2H); 3.24 (t, 2H); 3.16 (d, 2H); 2.92 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 2.01 (s, 3H); 1.74 (m, 3H); 1.45 (m, 2H); 1.19 (m, 2H); 0.78 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 443.3 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A135

1-{4-[6-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-etanona;

[método 1a]. Rendimiento 12%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.03 (s, 1H); 7.89 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 3.99 (d, 2H); 3.21 (t, 3H); 3.13 (m, 2H); 2.93 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 1.75 (m, 3H); 1.19 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 387 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A136

4-{4-[2-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona;

Siguiendo el Procedimiento General 1, el compuesto A136 se obtiene como un aceite amarillo (70%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.70 (t, 3H), 1.04-1.17 (m, 7H), 1.53(d, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 6H), 3.10 (d, 2H), 6.36 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.04 (t,1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{30}N_2O_4$ 410.22, encontrada 411.2 (MH^+).

Compuesto A137

1-{4-[2-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona;

Siguiendo el procedimiento general 1, el compuesto A137 se obtiene como un sólido amarillo (11%) ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.82 (t, 3H), 1.17-1.28 (m, 7H), 1.64 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 3.20 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.88 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}N_2O_4$ 382.19, encontrada 383.3 (MH^+).

Compuesto A138

{4-[2-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona;

El monoflúor intermediario se hace por el método 2. Se obtiene como un sólido amarillo (88% de rendimiento). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.88 (t, 3H), 1.24-1.33 (m, 7H), 1.71 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.23 (d, 2H), 6.77(t, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.30 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{19}FN_2O_2$ 266.14, encontrada 297.0 (MH^+).

Siguiendo el procedimiento general 2, el compuesto A138 se obtiene como un aceite amarillo (72%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.75 (t, 3H), 1.10-1.24 (m, 7H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.20 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.44 (t,1H), 7.63 (d, 2H), 7.68 (d, 2H). Masa

exacta calculada para $C_{27}H_{28}N_2O_4$ 444.20, encontrada 445.1(MH^+).

Compuesto A139

Éster de metilo del ácido 3-{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-3-oxo-propiónico;

[método 1]. Siguiendo el procedimiento general, el compuesto A139 se obtiene como un sólido amarillo (6%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.71 (t, 3H), 0.99-1.16 (m, 7H), 1.54 (m, 2H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.83 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}N_2O_6$ 440.19, encontrada 399.2 (MH^+).

Compuesto A140

4-{4-[6-(4-Butoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

[método 1a]. La purificación por CLAR proporciona un aceite amarillo. Rendimiento 41%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.03 (s, 1H);); 7.08 (d, 2H); 6.89 (d, 2H); 3.97 (d, 2H); 3.27 (t, 2H); 3.16 (d, 2H); 2.90 (m, 2H); 2,76 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.74 (m, 1H); 1,70 (d, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,22 (m, 4H); 0.78 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 457 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A141

4-{4-[6-(4-Isobutoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

[método 1a]. La purificación por CLAR proporciona un aceite amarillo. Rendimiento 45%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.11 (s, 1H); 7.17 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 4.06 (d, 2H); 3.23 (t, 2H); 3.12 (d, 2H); 3.00 (m, 2H); 2,85 (t, 2H); 2.72 (t, 2H); 2.10 (s, 3H); 1.81 (m, 4H); 1,28 (m, 2H); 0.84 (t, 6H). CLEM (ESI) m/z 457 (M^+H^+, 100%)

C mpuesto A142

(4-Flúor-fenil)-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-iloxi)-fenil]-metanona;

El Procedimiento General 2 proporciona el monocloro intermediario como cristal amarillo (484 mg, 66% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.21 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 3.62 (d, 2H); 3.09 (td, 2H); 1.89 (d, 2H); 1.61 (m, 1H); 1.50-1.34 (m,6H); 1.03 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ 283.11, CLEM (ESI) m/z 284.3($M+H^+$, 100%).

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A142 como un sólido de color marrón (34 mg, 37% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 7.83 (d, 1H); 7.78 (d, 2H); 7.75 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 6.58 (d, 1H); 3.51 (d, 2H); 2.97 (td, 2H); 1.73 (dd, 2H); 1.49-1.42 (m, 1H); 1.31-1.17 (m, 6H); 0.84 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{28}FN_3O_4$ 463.19, CLEM (ESI) m/z 464.0 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A143

4-[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A143 como un sólido amarillo (57 mg, 70% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 7.75 (d, 1H); 7.11 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 6.46 (d, 2H); 3.46 (d, 2H); 2.90 (td, 2H); 2.81 (t, 2H); 2.68(t, 2H); 2.07 (s, 3H); 1.69 (m, 2H); 1.43-1.38 (m, 1H); 1.29-1.16 (m, 6H); 0.83 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_3O_4$ 411.22, CLEM (ESI) m/z 412.0 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A144

3'-Nitro-4-propil-4'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil;

[método 1a]. La CLAR proporciona el Compuesto A144 como un sólido amarillo (46 mg, 56% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.62 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.58 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 6.49 (d, 1H); 3.43 (d, 2H); 2.89 (td, 2H); 1.66 (d, 2H); 1.42-1.35 (m, 1H); 1.25-1.11 (m, 6H); 0.79 (t,3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}N_6O_3$ 408.19, CLEM (ESI) m/z 409.0 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A145

Éster de etilo del ácido 1-[2-nitro-3-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil]-piperidin-4-carboxílico;

El monoflúor intermediario se hace por el método 2. Se obtiene como un sólido amarillo (90% de rendimiento). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.20 (t, 3H), 1.77-1.93 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.73-2.79 (t, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.77-6.86 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{17}FN_2O_4$ 296.12, encontrada 297.2. Siguiendo el Procedimiento General 1, el compuesto A145 se obtiene como un aceite amarillo (61%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.19 (t, 3H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.30-2.33 (m, 1H), 2.66-2.82 (m, 6H), 3.18-3.22 (m, 2H), 4.07 (q, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.16 (t, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{28}N_2O_6$ 440.19, encontrada 441.1 (MH^+).

Compuesto A146

Éster de etilo del ácido 1-[3-(4-benzoil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-carboxílico;

[método 2]. El intermediario se obtiene como un sólido amarillo (90% de

rendimiento). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.20 (t, 3H), 1.77-1.93 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.73-2.79 (t, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.77-6.86 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{17}FN_2O_4$ 296.12, encontrada 297.2 (MH^+). Siguiendo el procedimiento general 1, el compuesto A146 se obtiene como un sólido amarillo (44%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.20 (t, 3H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.37(m, 1H), 2.74-2.81(m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.76 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{26}N_2O_6$ 474.18, encontrada 475.2 (MH^+).

Compuesto A147

{4-[6-(4-Etoxi-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-(4-flúor-fenil)-metanona;

[método 1a]. Purificación por CLAR. Rendimiento 24%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.03 (s, 1H); 7.66 (m, 4H); 7.07 (m, 2H);6.98 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.39 (q, 2H); 3.25 (m, 2H); 1.77 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.06 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 467 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A148

1-[6-(2-Metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol

[método 3]. Purificación por CLAR. Rendimiento 35% aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 8.26 (s, 1H); 6.67 (s, 1H); 4.82 (s, 1H); 3.75 (m, 2H); 3.68 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 1.41 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 389 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A149

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico.

[método 1a]. La mezcla se purificó por CLAR para dar el compuesto A149 como un sólido amarillo (57 mg, 70%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_6$ 414.15, encontrada 415.2 (MH^+).

Compuesto A150

(1-{6-[4-(4-Flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-(4-flú r-fenil)-metanona

[método 1a]. Purificación por CLAR. Rendimiento 40% de un sólido amarillo como la sal TFA. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.0 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.01 (m, 2H); 7.91 (m, 2H); 7.76 (m, 4H); 7.19 (m, 2H); 7.09 (m, 4H); 4.06 (d, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.25 (m, 2H); 1.88 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 545.4 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A151

4-(4-{6-[4-(4-Flúor-benzoil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona

[método 1a]. La purificación por CLAR proporciona un sólido amarillo. Rendimiento 62%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.25 (s, 1H); 8.04 (m, 2H); 7.26 (m, 4H); 7.10 (d, 2H); 4.19 (m, 2H); 3.61 (m, 1H);3.35 (m, 2H); 2.96(t; 2H); 2.83 (t, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.00 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 493.4 (M^+H^+, 100%)

Compuesto A152

4-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina

[método 1a]. El crudo se disolvió en DMF y se purificó por CLAR. Sólido amarillo. Rendimiento 66 mg, 72%. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$ δ (ppm): 8.43 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.94 (tt, 2H); 7.49 (ddd, 1H); 7.28 (tt, 2H), 7.15 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 4.10

(hepteto, 1H); 3.96 (tt, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 2.15 (m, 2H); 1.75 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 488 (M+H+, 100%)

Compuesto A153

4-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina

[método 1a]. El crudo se disolvió en diclorometano y se purificó por CLAR. Sólido amarillo. Rendimiento 85 mg, 87%. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (m, 2H); 8.10(s, 1H); 7.94 (m, 2H); 7.79 (m, 2H); 7.33 (m, 2H); 4.02 (m, 3H); 3.37 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 1.78 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 488 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A154

4-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-ciclohexil)-pirimidina

[método 1a]. El crudo se disolvió en diclorometano y se purificó por CLAR. Sólido amarillo. Rendimiento 80 mg, 83%. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.97 (s, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.21 (m, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.08 (m, 2H); 3.80 (m, 2H); 3.16 (hepteto, 1H); 3.06 (m, 2H); 2.86 (s, 3H); 1.87 (m, 2H); 1.50 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 487 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto A155

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórometilsulfanil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

[método 1a]. Sólido amarillo (92%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{20}F_3N_5O_4S$ 471.45, encontrada 472.1 (MH^+).

Compuesto A156

5-[1,3]Dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-

metansulfonil-fenoxi)-pirimidina

Usando el método descrito en la presente, el Compuesto **A156** se preparó. La mezcla cruda se purificó por Cromatografía Instantánea, eluyendo con 50% acetato de etilo/hexano para proporcionar el Compuesto A156 (316.5mg, 67.8%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.24 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.26(d, 2H), 5.95(s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.17 (q, 1H), 3.02 (s,3H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.28 (d, 6H). CLEM (ESI) para $C_{24}H_{29}N_5O_6S$: m/z 516.3 ($M + H^+$, 100%)

Compuesto A157

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-5-carbaldehído

El Compuesto A156 se hidrolizó usando HCl acuoso en una mezcla de acetona/acetonitrilo para dar el Compuesto A157 (30.0mg, 93.72%); ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.3 (s,1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.32(d, 2H), 4.12 (m, 2H),3.30 (m, 2H), 3.22 (m,1H), 3.00(s, 3H), 3.00 (q,1H), 2.06 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.27 (d, 6H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{25}N_5O_5S$: m/z 472.2 ($M + H^+$, 100%).

Compuesto A158

5-[1,3]Dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina

Sólido blanco, ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.31(s,1H), 8.08(d, 2H), 7.28(d, 2H), 6.06(s, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.07(q, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.33 (d, 6H); CLEM (ESI) para $C_{25}H_{27}N_7O_4S$: m/z 522.3 ($M + H^+$, 100%).

El intermediario 4-cloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina se preparó usando el siguiente método: Oxicloruro de fósforo (200 mL, 2184.8 mmol) se agregó gota a gota (embudo de adición) en DMF a 0°C, y se

agitó durante 1 hora, se trató con 4,6 dihidroxipiridimidina (50.0g, 446.1 mmol) y se agitó durante media hora a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se puso a reflujo durante 3 horas. Los volátiles se removieron a presión reducida, y el residuo se vació en agua con hielo y se extrajo con cloroformo y dietiléter, se lavó con bicarbonato de sodio y se concentró bajo alto vacío. La mezcla resultante se purificó en sílice (CH_2Cl_2) para proporcionar el 4,6-dicloro-pirimidin-5-carbaldehído como un sólido amarillo (54.0 g). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.3 (s, 1H, aldehído), 8.7 (s,1H, pirimidina).

El compuesto 4,6-Dicloro-pirimidin-5-carbaldehído (8.6g, 0.049mmol), etilen glicol anhidro (8.2ml) y ácido *p*-toluen-sulfónico (150mg) se mezclaron en benceno (200 mL) y se calentaron bajo reflujo durante 3 horas. Se concentró bajo alto vacío, se trabajó con cloroformo, agua, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio, se concentró. La mezcla de reacción se purificó en sílice (CH_2Cl_2) para dar la 4,6-Dicloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-pirimidina (8.86g, 82.5%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.8 (s, 1H), 6.3 (s,1H), 4.3 (m, 2H,), 4.1(m, 2H).

A una mezcla de 4,6-dicloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-pirimidina (100.0 mg, 0.45mmol) y carbonato de potasio agregado (80.62mg, 0.45mmol) en DMF (5mL) enfriada hasta 0°C se le agregó una solución de 4-[1,2,3]-tiadiazol-4-il-fenol (DMF) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar la 4-cloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina. CLEM (ESI) para $C_{15}H_{11}ClN_4O_3S$: m/z 362.9 (M + H^+, 100%).

Compuesto A159

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-carbaldehído

Sólido blanco (18.01 mg, 25.9%); ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm):10.7(s,

1H), 8.67 (s, 1H), 8.26(s,1H), 8.14(d, 2H), 7.34(d, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.07(q, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.33 (d, 6H). CLEM (ESI) para $C_{23}H_{23}N_7O_3S$: m/z 478.2 ($M + H^+$, 100%).

Compuesto A160

Ácido 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico

Sólido blanco (3.8 mg, 13.63%); ^1H RMN 400 MHz MeOD δ (ppm): 9.23 (s, 1H), 8.13 (d, 2H) 8.06 (s,1H), 7.29 (d, 2H), 4.61 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (q, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.32 (d, 6H); CLEM (ESI) para $C_{23}H_{23}N_7O_4S$: m/z 494.3 ($M + H^+$, 100%).

Compuesto A161

[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-il]-metanol

Sólido amarillo (17.5mg, 85.03%); ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.63 (s, 1H), 8.31(s,1H), 8.11(d, 2H), 7.27(d, 2H),4.77 (s,2H), 4.23 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.07(q, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.34 (d, 6H); CLEM (ESI) para $C_{23}H_{25}N_7O_3S$: m/z 480.3 ($M + H^+$, 100%)

Compuesto A162

[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina

Sólido blanco, (4.2mg, 15.83%), CLEM (ESI) para $C_{25}H_{30}N_8O_2S$: m/z 507.3 ($M + H^+$, 100%).

Compuesto A163

4-[4-(3-tert-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina

El Compuesto A163 se preparó usando el Procedimiento General para la adición de amina a pirimidina; sólido amarillo (82mg, 81%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.60 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 4.12 (db, 2H); 3.39-3.29 (m, 3H); 3.26 (s, 3H); 2.22 (db, 2H); 2.06-2.02 (m, 2H); 1.36 (s, 9H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_7O_6S$ 503.16, CLEM (ESI) m/z 504.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto A164

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-pirimidin-5-carbonitrilo

A una solución de 4-cloro-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-pirimidin-5-carbonitrilo (80.0 mg, 0.25 mmol) y 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (107.1 mg, 0.50 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó carbonato de potasio (68.3 mg, 0.50 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Se trabajó con acetato de etilo, bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo se cristalizó con acetato de etilo/hexano durante la noche y se filtró completamente para proporcionar el Compuesto A164 como un sólido amarillo (30.6mg). CLEM (ESI) para $C_{23}H_{26}N_6O_4S$: m/z 483.3 ($M + H^+$, 100%), ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.00 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.82 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.34(d, 6H).

Compuesto A165

1-[4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-5-il]-etanona

A una solución de 1-[4-cloro-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-5-il]-etanona (0.21 mmol, 70 mg) y 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (0.21

mmol, 49 mg) en N,N-dimetil formamida (500 uL) se le agregó carbonato de potasio (.21 mmol, 29 mg). La mezcla se procesó en microondas a 100°C durante 150 segundos. Su progreso se monitoreó por cromatografía de capa delgada y CLEM. La reacción se trató con agua y el compuesto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó in vacuo. La purificación por CLAR proporciona el Compuesto A165 como un sólido blanco (20 mg, 20%). ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.24 (s, 1H); 8.01 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 4.02 (m, 2H); 3.22 (m, 3H); 3.10 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.69 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); 1.35 (d, 6H). CLEM (ESI), m/z 486.3 (M+H+, 100%).

EJEMPLO 13

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Compuesto B1

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico; Método General 14.

El material de partida, éster de etilo del ácido {6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico se preparó por el Método General 2. Una mezcla de éster de etilo del ácido 6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico (63 mg,0.2 mmol), amina (1.1 eqv, 33 mg, 0.22 mmol) y carbonato de potasio (1.1 eqv, 31 mg,0.22 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 100°C durante 3 minutos en un sintetizador de microondas Smith. La purificación CLAR proporcionó el Compuesto B1 como un aceite amarillo (59 mg, 54%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.58 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 6.63 (d, 2H); 6.61 (s, 1H); 5.79 (s, 2H); 4.51 (d, 2H); 3.99 (q, 2H) 3.70 (dt, 2H); 3.10 (td, 2H); 2.48 (m, 1H); 1.88 (dt, 2H); 1.70 (td, 2H); 1.09 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_5O_6$ 429.16, CLEM (ESI) m/z 430.0 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B2

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 14]. Filtrando la mezcla de reacción y el filtrado se purificó por CLAR semipreparatoria, se proporciona el producto puro en 28% de rendimiento. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.71 (m, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.10 (s, 2H); 6.42 (s, 2H); 4.56 (d, 2H); 4.02 (q, 2H); 3.71 (s, 6H); 3.69 (s, 3H); 3.16 (m, 2H); 2.52 (m, 1H); 1.91 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.12 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{29}N_5O_7$: m/z 475($M+H^+$, 100%).

Compuesto B3

(5-Nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(3-trifluórmetil-bencil)-amina;

[método 14]. El producto se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de etilo (9:1). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.65 (s); 8.05 (s, 1H, pirimidina); 7.65 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 5.00(s, 2H); 3.50 (m, 4H), 1.80 (s, NH); 1.75-1.60 (m, 5H)

Compuesto B4

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-trifluórmetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 14]. El residuo se filtró a través de un tapón de sílice [SiO_2; EtOAc/hexano; 50:50] y el solvente se eliminó in vacuo. Rendimiento 0.143 g, 50%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.63 (m, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.40 (m, 1H); 5.01 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.89 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.28 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 390 ($M+H^+$, 100%)

Compuesto B5

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 14]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por CCD preparatoria. [SiO_2; EtOAc/hexano; 10:90]. Rendimiento 0.227 g, 73%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.69 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 4.87 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.28 (m, 3H)

Compuesto B6

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-trifluórmetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 14]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por CCD preparatoria. [SiO_2; EtOAc/hexano; 10:90. Rendimiento 0.177g, 65%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.69 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.48 (m, 1H); 4.87 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.28 (m, 3H)

Compuesto B7

(5-Nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(2-trifluórmetil-bencil)-amina;

[método 14]. El producto se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de etilo (9:1). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.65 (s); 8.05 (s, 1H, pirimidina); 7.65 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 5.00(s, 2H); 3.50 (m, 4H,), 1.80 (s, NH),1.75-1.60 (m, 5H)

Compuesto B8

(5-Nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(4-trifluórmetil-bencil)-amina;

El producto se purificó por CCD preparatoria usando hexano/acetato de

etilo/diclorometano (8:1:1). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.05 (s); 8.05 (s,1H, pirimidina); 7.70 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 4.90 (s, 2H); 3.40 (m,4H,), 1.75-1.60 (.m, 6H).

Compuesto B9

Éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(3-trifluórmetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; Método General 15.

La 5-nitropirimidina disubstituida (180 mg, 0.4 mmol) se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y se mojó con gas de N_2. El catalizador de paladio [5%, Pd/C] se agregó y se introdujo gas de hidrógeno en la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se eliminó bajo vacío. Rendimiento 0.158 g, 94%. Sólido blanco. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.69 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.48 (m, 1H); 4.87 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.28 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 424 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B10

Éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(4-trifluórmetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 15]. Rendimiento 0.121 g, 72%. Sólido blanco. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.13 (s, 1H); 7.58 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 4.75 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 2.86 (m, 2H); 2.49 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.29 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 424 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B11

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico; Método General 16.

El éster de etilo del ácido [6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico (415 mg, 1.32 mmol) y 4-bromoanilina (309 mg, 1.80 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (0.5-1 ml) y se irradiaron en un tubo de reacción de microondas sellado a 250°C durante 300 segundos. La mezcla de reacción se pasó a través de un tapón de sílice [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.070 g, 12%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.98 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.17 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 3.83 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 2.77 (m, 1H); 1.97 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 1.20 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 451, 452 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B12

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Rendimiento 0.010g, 14%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.11 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.54 (d, 2H); 4.09 (m, 2H); 3.84 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 1.97 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.20 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 440 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B13

Éster de etilo del ácido 1-[6-(metil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 16] Rendimiento 0.062 g, 93%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.09 (s, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.17 (m, 3H); 4.14 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.54 (s, 3H); 3.19 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 1.99 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 1.26 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 386 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B14

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-

il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Rendimiento 0.066 g, 92%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.09 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.63 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.91 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.66 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.28 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 456 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B15

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Rendimiento 0.071 g, 100%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.01 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.06 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 2.65 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.27 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 390 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B16

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-difluor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Rendimiento 0.066 g, 89%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.13 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.29 (m, 2H); 6.60 (m, 1H); 4.16 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.27 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 408 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B17

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Rendimiento 0.023 g, 33%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.08 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.15 (m, 1H); 4.17 (m, 2H); 3.91 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 2.66 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.28 (m, 3H).

CLEM (ESI) m/z 440 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B18

Éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por CCD preparatoria [SiO2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.063 g, 70%. Un aceite anaranjado. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.96 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 6.81 (m, 2H); 5.98 (s, 2H); 4.16 (q, 2H); 3.91 (m, 2H); 3.24 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.27 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 416 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B19

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-bromo-4-trifluormetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. La mezcla de reacción se pasó a través de un tapón de sílice [SiO2; EtOAc/hexano; 10:90]. Rendimiento 0.020 g, 24%. Sólido amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.21 (s, 1H); 8.28 (m, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 4.09 (m, 2H); 3.85 (m, 3.85); 3.18 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 1.98 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.20 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 535, 536 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B20

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.016 g, 22%. Aceite amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.11 (s, 1H); 8.16 (m, 2H); 7.15 (m, 3H); 4.16 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.65 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.86 (m, 2H);.1.28 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 390 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B21

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. La mezcla de reacción se pasó a través de un tapón de sílice [SiO2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.034 g, 43%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.12 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.23 (m, 1H); 6.87 (m, 1H); 4.17 (m, 2H); 3.91 (m, 2H); 3.24 (m, 2H); 2.65 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.28 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 390 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B22

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Purificado por CCD preparatoria [SiO2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.018 g, 23%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.09 (s, 1H); 7.14 (m, 2H); 7.03 (m, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.93 (m, 2H); 3.51 (s, 3H); 3.20 (m, 2H); 2.60 (m, 1H); 2.00 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 1.27 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 404 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B23

Éster de etilo del ácido 1-[6-(etil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.008 g, 8%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.13 (s, 1H); 7.32 (m, 2H); 7.20 (m, 2H); 7.12 (m, 1H); 4.14 (m, 4H); 3.86 (m, 2H); 3.14 (m, 5H); 2.57 (m, 1H); 1.98 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 1.24 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 400 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B24

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.008 g, 8%. Aceite amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.10 (s, 1H); 7.29 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.93 (m, 2H); 3.52 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.26 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 420 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B25

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-diflúormetil-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B25 como un aceite amarillo (58 mg, 64%). ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.48 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.05 (d, 2H); 4.72 (d, 2H); 4.10 (q, 2H); 3.80 (dt, 2H); 3.25 (td, 2H); 2.60 (m, 1H); 2.00 (dt, 2H); 1.84 (td, 2H); 1.19 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}F_2N_5O_5$ 451.17, CLEM (ESI) m/z 452.1($M+H^+$, 100%).

Compuesto B26

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B26 como un sólido amarillo (62 mg, 56%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.86 (s,1H); 8.28 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.89 (d, 1H); 4.75 (d, 2H); 4.25 (q, 2H); 3.96 (dt, 4H); 3.87 (dt, 2H); 3.38 (td, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.15 (dt, 2H); 1.98 (td, 2H); 1.35 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_6$ 443.18, CLEM (ESI) m/z 444.6($M+H^+$, 100%).

Compuesto B27

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B27 como un sólido amarillo (62 mg, 56%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.86 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.89 (d, 1H); 4.75 (d, 2H); 4.25 (q, 2H); 3.96 (dt, 4H); 3.87 (dt, 2H); 3.38 (td, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.15 (dt, 2H); 1.98 (td, 2H); 1.35 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_6$ 443.18, CLEM (ESI) m/z 444.6 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B28

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B28 como un sólido amarillo (62 mg, 57%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.47 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 4.62 (d, 2H); 4.50 (t, 2H); 4.09 (q, 2H); 3.81 (dt, 2H); 3.15 (d, 2H); 3.12 (t, 2H); 2.55 (m, 1H); 1.95 (dt, 2H); 1.77 (td, 2H); 1.19 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_5$ 427.19, CLEM (ESI) m/z 428.1 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B29

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(6-flúor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-amin]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B29 como un sólido amarillo (77 mg, 67%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.92 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 6.88 (dd, 1H); 6.58 (dd, 1H); 5.22 (s, 2H); 4.80 (s, 2H); 4.68 (d, 2H); 4.09 (q, 2H); 3.80 (d, 2H); 3.19 (td, 2H); 2.57 (m, 1H); 1.96 (dt, 2H); 1.79 (td, 2H); 1.19 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_5O_6$ 461.17, CLEM (ESI) m/z 462.3 ($M+H^+$, 100%).

C mpuesto B30

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamin)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.069 g, 71%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.96 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.04 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 4.22 (m, 6H); 3.90 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.19 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.26 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 444 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B31

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.030 g, 29%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.29 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.89 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.91 (m, 2H); 3.75 (m, 3.75); 3.27 (m, 2H); 3.02 (m, 6H); 2.66 (m, 1H); 2.07 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 1.28 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 521 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B32

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.069 g, 74%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.06 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.04 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.91 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.65 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 1.28 (m, 3H). CLEM

(ESI) m/z 452 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B33

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. CCD preparatoria [SiO2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.048g, 50%. Sólido amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.87 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.09 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 4.17 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 2.66 (m, 1H); 2.06 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.28 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 452 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B34

Éster de etilo del ácido 1-[6-(1,1-dioxo-1H-1λ^6-benzo[b]tiofen-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. CCD preparatoria [SiO2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.021 g, 22%. Sólido amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.23 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 6.57 (m, 1H); 4.05 (q, 2H); 3.79 (m, 2H); 3.13 (m, 2H); 2.53 (m, 1H); 1.93 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.15 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 460 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B35

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(furan-3-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B35 como un sólido amarillo (46 mg, 61%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.71 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.37 (d, 1H); 6.35 (d, 1H); 4.59 (d, 2H); 4.11 (q, 2H); 3.82 (dt, 2H); 3.26 (td, 2H); 2.61 (m, 1H); 2.00 (dt, 2H); 1.84 (td, 2H); 1.20 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{21}N_5O_5$ 375.15, CLEM (ESI) m/z 376.1 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B36

Éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(4-metoxi-fenoxi)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B36 como un sólido amarillo (77 mg, 69%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.22 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 6.90 (d,2H); 6.87 (d, 2H); 4.20 (t, 2H); 4.19 (t, 2H); 4.04 (q, 2H); 3.93 (dt, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.39 (td, 2H); 2.72 (m, 1H); 2.11 (dt, 2H); 1.94 (td, 2H); 1.30 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}N_5O_6$ 445.20, CLEM (ESI) m/z 446.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B37

Éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 14]. La CLAR proporciona el Compuesto B37 como un sólido amarillo (63 mg, 54%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.47 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.01 (dd, 2H); 6.80 (dd, 1H); 4.08 (q, 2H); 3.84 (dt, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.13 (td, 2H); 3.03 (t, 2H); 2.54 (m, 5H); 1.94 (dt, 2H); 1.76 (td, 2H); 1.18 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}N_6O_5$ 468.21 (ESI) m/z 469.2, 100%).

Compuesto B38

(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

[Método 16]. CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.003 g, 3%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.78 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.85 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 4.00 (m, 4H); 3.71 (m, 2H); 2.86 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.12 (m, 2H); 1.03 (m, 6H); 0.69 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 414 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B39

(3-Flúor-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.007 g, 9%. Aceite amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.11 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.82 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 1.56 (m, 1H); 1.29 (m, 2H); 1.20 (m, 4H); 0.86 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 360 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B40

(3-Metoxi-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.002 g, 2%. Aceite amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.04 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.21 (m, 2H); 7.04 (m, 1H); 6.67 (m, 1H); 3.87 (m, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.02 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.49 (m, 1H); 1.27 (m, 2H); 1.19 (m, 4H); 0.84 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 404 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B41

Éster de etilo del ácido 1-{6-[(3-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.023 g, 30%. Aceite café ligero. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.13 (s, 1H); 7.26 (m, 1H); 6.88 (m, 3H); 4.13 (q, 2H); 3.91 (m, 2H); 3.53 (s, 3H); 3.19 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 1.99 (m, 2H); 1.81 (m, 2H); 1.24 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 404 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B42

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.059 g, 65%. Sólido amarillo ligero. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.31 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.89 (m, 2H); 7.82(m, 4H); 7.61 (m, 1H); 7.50 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 3.94 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.08 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.29 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 476 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B43

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 50:50]. Rendimiento 0.055 g, 56%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.09 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 5.29 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.89 (m, 2H); 3.63 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.01 (m, 6H); 2.64 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.25 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 519 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B44

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 50:50]. Rendimiento 0.032 g, 37%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.21 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.83 (m, 4H); 4.09 (m, 2H); 3.84 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.98 (m, 2H);

1.79 (m, 2H); 1.20 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 450 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B45

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-dimetilsulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 40:60]. Rendimiento 0.060 g, 57%. Sólido amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.20 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.79 (d, 2H); 7.68 (d, 2H); 4.09 (q, 2H); 3.84 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.64 (s, 6H); 2.57 (m, 1H); 1.98 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.20 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 479 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B46

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. purificado por CCD preparatoria. [SiO_2; 2:3 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 75 mg, 84%. Sólido amarillo. ^1H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.15 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.24 (m, 2H); 7.11 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 4.10 (q, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.82 (s, 1H); 3.17 (m, 2H); 2.62 (hepteto, 1H); 2.09 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 1.25 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 401 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B47

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. purificado por CCD preparatoria. [SiO_2; 15/85 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 56 mg, 63%. Sólido amarillo. ^1H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.57 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.0 (m, 1H); 4.21 (q, 2H); 3.92 (m, 5H); 3.25 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.24 (m, 3H). CLEM (ESI), m/z 401 ($M+H^+$, 100%).

C mpuesto B48

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-trifluórmetil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Purificado por Cromatografía Instantánea. [Gel de sílice 60; 20/80 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 89 mg, 80%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.23 (s, 1H); 8.20 (m, 3H); 7.65 (s, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.68 (hepteto, 1H); 2.10 (m, 2H); 1.94 (m, 2H); 1.30 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 507 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B49

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. purificado por CCD preparatoria. [SiO_2; 20/80 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 61 mg, 64%. Un sólido anaranjado. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.61 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.62 (dd, 1H); 4.17(q, 2H); 3.92 (m, 5H); 3.80 (s, 3H); 3.23 (m, 2H); 2.63 (hepteto, 1H); 2.10 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.25 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 431 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B50

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 14]. La CLAR semipreparatoria proporciona el producto puro en 28%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.85 (m, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.50 (s, 1H); 6.73 (d, 2H); 6.63 (t, 1H); 4.96 (d, 2H); 4.40 (q, 2H); 4.13 (m, 2H); 4.03 (s, 6H); 3.45 (m, 2H); 2.86 (m, 1H); 2.26 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 1.50 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{29}N_5O_7$: m/z 475($M+H^+$, 100%).

Compuesto B51

[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina;

[Método 14]. La CLAR semipreparativa proporciona el producto puro en 16%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.81 (m, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.39 (s, 2H); 4.53 (d, 2H); 3.76 (m, 1H); 3.67 (s, 6H); 3.66 (s, 3H); 3.01 (m, 2H); 1.68 (d, 2H); 1.12 (m, 6H); 0.72 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{31}N_5O_5$: m/z 445 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B52

(3,5-Dimetoxi-bencil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

[Método 14]. La CLAR semipreparativa proporciona el producto puro en 20%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.66 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 6.54 (d, 2H); 6.43 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 3.96 (m, 1H); 3.83 (s, 6H); 3.12 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.38 (m 2H); 1.30 (m 4H); 0.95 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{21}H_{29}N_5O_4$: m/z 415 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B53

(4-{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona;

[Método 16]. Se purificó por CCD preparativa. [SiO_2; 30/70 EtOAc/hexanos].Rendimiento 42 mg, 51%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.3 (s, 1H); 8.44 (d, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.87 (m, 2H); 7.81 (m, 4H); 7.59 (m, 1H); 7.50 (m, 3H); 7.18 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 4.22 (hepteto, 1H); 3.92 (m, 2H); 3.45 (dt, 2H); 2.26 (m, 2H); 1.86 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 513 (M+H+, 100%).

Compuesto B54

(4-{5-Nitro-6-[4-(2-trifluórmetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona;

[Método 16]. El residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.057 g, 68%. Sólido amarillo. ^1H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.24 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.74 (m, 4H); 7.52 (m, 2H); 7.42 (m, 4H); 6.95 (m, 2H); 4.78 (m, 1H); 3.64 (m, 4H); 2.02 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 564 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B55

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciano-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.035 g, 40%. Sólido amarillo. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.19 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.76 (d, 2H); 7.58 (d, 2H); 4.09 (q, 2H); 3.83 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 1.97 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 1.19 (m, 3H) CLEM (ESI) m/z 397 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B56

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.070 g, 73%. Un sólido anaranjado. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.84 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 6.60 (d, 2H); 6.10 (t, 1H); 3.954 (q, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.58 (s, 6H); 3.01 (m, 2H); 2.42 (m, 1H); 1.82 (m, 2H); 1.63 (m, 2H); 1.05 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 432 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B57

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-sec-butil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.088 g, 93%. Un aceite anaranjado. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.10 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.50 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 4.19 (q, 2H); 3.94 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 1.61 (m, 2H); 1.27 (m, 6H); 0.86 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 428 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B58

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-heptil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.092 g, 89%. Un aceite anaranjado. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.05 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.43 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 4.16 (q, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.22 (m, 2H), 2.60 (m, 3H); 2.02 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.27 (m, 13H); 0.87 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 470 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B59

Éster de etilo del ácido 2'-(4-benzoil-fenilamino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico. Método General 17.

Una mezcla de 2,4-dicloro-3-nitro-piridina (77 mg, 0.4 mmol), 4-benzoil-anilina (1.0 eqv, 79mg, 0.4 mmol) y carbonato de potasio (1.4 eqv, 78 mg, 0.56 mmol) en DMF (1 ml) se agitó en un recipiente sellado a 150°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La CLAR proporciono el compuesto intermediario 2-[4-benzoil-anilino]-4-dicloro-3-nitro-piridina como sólido café (58 mg, 41% de rendimiento). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{12}ClN_3O_3$ 353.06, CLEM (ESI) m/z

353.6(M+H$^+$, 100%).

[Método 14]. La RP-CLAR proporciona el Compuesto B59 como un sólido anaranjado (26 mg, 27% de rendimiento). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.55 (s, 1H); 7.89 (d, 3H); 7.74 (d, 2H); 7.57 (t, 1H); 7.46 (t, 2H); 7.32 (d, 2H); 6.50 (d, 1H); 4.12 (q, 2H); 3.63 (d, 2H); 3.26 (t, 2H); 2.63-2.58 (m, 1H); 2.04(d, 2H); 1.94 (td, 2H); 1.21(t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{26}N_4O_5$ 474.19, CLEM (ESI) m/z 475.3 (M+H$^+$, 100%).

Compuesto B60

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. purificado por CCD preparatoria. [SiO_2; 30/70 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 42 mg, 41%. Un aceite anaranjado. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.97 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 6.77 (s, 2H); 4.08 (q, 2H); 3.81 (m, 11H); 3.17 (t, 2H); 2.58 (hepteto, 1H); 1.97 (t, 2H); 1.78 (q, 2H); 1.19 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 462 (M+H+, 100%).

Compuesto B61

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pentil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. purificado por CCD preparatoria. [SiO_2; 20/80 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 79 mg, 81%. Aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.99 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 4.09 (q, 2H); 3.83 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.55 (m, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.24 (m, 7H); 0.81 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 442 (M+H$^+$, 100%).

Compuesto B62

Éster de etilo del ácido 1-[6-[4-(3-carboxi-propil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. purificado por CCD preparatoria. [SiO_2; 30/70 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 67 mg, 67%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.08 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 4.18 (q, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.68 (m, 3H); 2.40 (t, 2H); 2.06(m, 2H); 1.96 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 1.27 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 458 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B63

Éster de etilo del ácido 1-[6-[4-(ciano-fenil-metil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El B63 crudo seco se purificó por Biotage Horizon 2 [12+M columna; 30/70 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 93 mg, 87%. Película amarilla. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.13 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.64 (tt, 2H); 7.36 (m, 7H); 5.31 (s, 1H); 4.17 (q, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.66 (hepteto, 1H); 2.06 (m, 2H); 1.88(m, 2H); 1.28 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 486 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B64

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclohexil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El B64 crudo se purificó por CCD preparatoria [SiO2; 20/80 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 55 mg, 55%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.99 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.38 (tt, 2H); 7.16 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 3.84 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 2.56 (hepteto, 1H); 2.43 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.79 (m, 8H); 1.31 (m, 2H), 1.20 (t, 5H). CLEM (ESI), m/z 453 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B65

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El B65 crudo se purificó por Cromatografía Instantánea [Gel de sílice 60; 30/70 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 53 mg, 55%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.42 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.79 (tt, 2H); 7.71 (tt, 2H); 4.17 (q, 2H); 3.93 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 2.66 (hepteto, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 1.27 (m, 3H). CLEM (ESI), m/z 438 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B66

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. Purificado por Cromatografía Instantánea [Gel de sílice 60; 30/70 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 34 mg, 31%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.72 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.98 (m, 4H); 4.10 (q, 2H); 3.85 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 2.60 (hepteto, 1H); 1.99 (m, 2H); 1.81(m, 2H); 1.19 (m, 3H). CLEM (ESI), m/z 503 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B67

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. purificado por Cromatografía Instantánea [Gel de sílice 60; 30/70 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 39 mg, 39%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.48 (s, 1H); 8.65 (s,1H); 8.18 (s, 1H); 8.08 (tt, 2H); 7.80 (tt, 2H); 4.16 (q, 2H); 3.94 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 2.66(hepteto, 1H); 2.06 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.28 (t, 3H).

Compuesto B68

[6-(4-Etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

[Método 16]. se purificó por CLAR [Semi-Prep]. Rendimiento 13 mg, 17%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.13 (s, 1H); 7.99 (s,1H); 7.73 (m, 4H); 3.79 (m, 2H); 3.3 (q, 2H); 3.11 (d, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.86 (s, 3H); 1.77(m, 3H); 1.18 (m, 2H); 1.02 (m, 3H). CLEM (ESI), m/z 436 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B69

[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

[Método 16]. purificado por CCD preparatoria [SiO_2; 50/50 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 27 mg, 27%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.17 (s, 1H); 8.47 (s,1H); 8.07 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.73 (tt, 2H); 7.63 (tt, 2H); 3.89 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 1.76(m, 2H); 1.40 (m, 1H); 1.24 (m, 6H); 0.85 (t, 3H). CLEM (ESI), m/z 408 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B70

{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

[Método 16]. El crudo se purificó por CLAR. Rendimiento 52 mg, 55%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.18 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.37 (m, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.72 (tt, 2H); 7.63 (tt, 2H); 7.43 (ddd, 1H); 7.12 (tt, 1H); 6.94 (m, 1H); 4.15 (hepteto, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 2.19 (m, 2H); 1.79 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 476 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B71

(2-Flúor-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

[Método 16]. Se purificó por CLAR. Rendimiento 33 mg, 38%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):): 10.01 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.16 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.33 (hepteto, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.23 (m, 2H); 2.05 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 399 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B72

(4-Metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

[Método 16]. sólido amarillo. Rendimiento 15.2%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.5 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.2 (dd, 4H); 4.26 (d, 2H); 3.64 (m, 2H); 3.60 (m, 1H); 3.33 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 2.5 (d, 2H); 2.33 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 460,2 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B73

{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

[Método 16]. sólido amarillo. Rendimiento 11%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.55 (d, 2H); 3.84 (d, 2H); 3.24 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2,09 (d, 2H); 1.90 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 449,2 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B74

Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-trifluórmetil-fenoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[Método 16]. El residuo purificado por CCD preparatoria [SiO2; EtOAc/hexano;

20:80]. Rendimiento 0.057g, 56%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCL_3$ δ (ppm): 10.23 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.72 (m, 4H); 7.20 (m, 4H); 4.30 (q, 2H); 4.05 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 2.78 (m, 1H); 2.18 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 1.40 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 532 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B75

{6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-fenil)-amina;

[Método 16]. El producto deseado se observó por CLEM m/z 414 ($M+H^+$). La purificación por RP-CLAR. Rendimiento 69%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.00 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.09 (m, 1); 7.12 (m, 3H); 3.97 (d, 2H); 3.29 (m, 2H); 3.26 (m, 1H); 2.69 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 1.29 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 414 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B76

{6-[4-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

[Método 16]. Rendimiento 43%. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.98 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.91 (d, 2H); 7.57 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.20 (m, 1H); 7.09 (m, 2H); 6.70 (m, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.33 (m, 1H); 3.10 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.51 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 505 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B77

(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

El crudo B77 se purificó por Cromatografía Instantánea [Gel de sílice 60; 50/50 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 49 mg, 50%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):): 10.25 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.85 (m, 4H); 7.64 (tt, 1H); 7.43

(m, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.95 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.85(m, 2H); 3.38 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.19 (m, 2H); 1.79 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 487 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B78

(3-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

[Método 16]. La mezcla cruda se purificó por CCD preparatoria [SiO_2; 20/80 EtOAc/hexanos]. Rendimiento 70 mg, 87%. Sólido amarillo. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.25 (s, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.60 (ddd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.12 (m, 1H); 4.33 (hepteto, 1H); 4.01 (m, 2H); 3.94 (s, 3H); 3.54 (m, 2H); 2.36 (m, 2H); 1.98 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 439 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B79

Benzo[1,3]dioxol-5-il-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina.

[Método 16]. El residuo purificado por CCD preparatoria [SiO_2; EtOAc/hexano; 20:80]. Rendimiento 0.005 g, 6%. Aceite amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.92 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.13 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 6.72 (m, 1H); 5.92 (s, 2H); 3.87 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.48 (m, 1H); 1.27 (m, 2H); 1.18 (m, 4H); 0.84 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 386 ($M+H^+$,100%).

Compuesto B80

(4-Flúor-fenil)-{1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona

Purificación por CLAR. Rendimiento 56%. sal TFA sólida amarilla. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 11.61 (s, 3H); 10.3 (s, 1H); 9.18 (s,1H); 8.39 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.01 (m, 2H); 7.84 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.19 (t, 2H); 4.07 (d, 2H); 3.67 (m, 1H); 3.47 (m, 2H); 2.05 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 489.4 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B81

[5-Nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina

[Método 16]. El producto precipitado del crudo como un sólido amarillo. Este se filtró y se lavó con hexano. Rendimiento 36%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.17 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.10 (d, 2H); 7.76 (d, 2H); 7.66 (d, 2H); 7.42 (m, 2H); 7.29 (m, 3H); 3.89 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.27 (m, 2H); 2.06 (m; 2H); 1.71 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 475.3 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B82

(4-Flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona

[Método 16]. Purificación por CLAR. Rendimiento 17%. aceite rojo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 9.92 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.79 (m, 2H); 7.46 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.02 (m, 4H); 3.86 (d, 2H); 3.46 (m, 1H); 3.31 (m, 2H); 1.86 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 440.4 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B83

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

[Método 16]. La purificación por CLAR proporciona un sólido anaranjado. Rendimiento 30%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm):, 8.34 (s, 1H); 7.90 (m, 2H); 7.68 (d, 3H); 7.04 (s, 1H); 4.32 (m, 2H); 4.11 (s, 3H); 4.06 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 2.83 (m, 1H); 2.22 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.41 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 452 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B84

(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina

[Método 16]. La purificación por CLAR proporciona sólido amarillo. Rendimiento 9%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.0 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.75 (d, 2H); 7.68 (d, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.14 (m, 3H); 3.73 (d, 2H); 3.22 (m, 1H); 3.13 (m, 2H); 2.87 (s, 3H); 1.91 (m, 2H); 1.55 (m, 2H). CLEM (ESI) m/z 486 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B85

(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

[Método 16]. como un sólido amarillo (68 mg, 72%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.83 (d, 2H); 7.60 (t, 1H); 6.87 (t,1H); 6.73 (d,1H); 5.29 (m,1H); 3.76-3.70 (m,2H); 3.56-3.51 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.10-2.05 (m, 2H); 1.95-1.90 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}N_6O_5S$ 470.14, CLEM (ESI) m/z 471.4($M+H^+$, 100%).

Compuesto B86

{6-[4-(4-Flúor-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

[método 16] proporcionó el Compuesto B86 como un sólido amarillo (58 mg, 60%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 6.92(m, 2H); 6.82 (m,2H); 4.50 (m, 1H); 3.71-3.65 (m, 2H); 3.54-3.51 (m, 2H); 2.99 (s,3H); 1.99-1.91 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}FN_5O_5S$ 487.13, CLEM (ESI) m/z 488.3($M+H^+$, 100%).

Compuesto B87

(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

El método 16 proporcionó el Compuesto B87 como un sólido amarillo (56 mg, 60%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2(s, 1H); 8.68 (d, 2H); 8.17 (s, 1H); 7.88 (d, 2H); 7.83 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 4.96 (m, 1H); 3.76-3.69 (m, 2H); 3.62-3.57 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 2.21-2.15 (m, 2H); 2.03-1.99 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}N_6O_5S$ 470.14, CLEM (ESI) m/z 471.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B88

(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

El método 16 proporcionó el Compuesto B88 como un sólido amarillo (69 mg, 73%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.52 (d, 2H); 8.14(s,1H); 7.88 (d, 2H); 7.83 (d, 2H); 6.96 (t, 1H); 5.34 (m, 1H); 3.79-3.72 (m, 2H); 3.58-3.52 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.14-2.08 (m 2H); 2.02-1.93 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}N_7O_5S$ 471.13, CLEM (ESI) m/z 472.0($M+H^+$, 100%).

Compuesto B89

(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

El método 16 proporcionó el Compuesto B89 como un sólido amarillo (52 mg, 54%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.1 (s, 1H); 8.56 (d, 2H); 8.17 (s, 1H); 7.89 (d, 2H); 7.83(d, 2H); 7.53 (d, 2H); 3.92-3.89 (m, 2H); 3.84 (m, 1H); 3.44-3.38 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 2.26-2.22 (m 2H); 1.94-1.88 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{22}N_6O_4S_2$ 486.11, CLEM (ESI) m/z 487.2 ($M+H^+$, 100%).

C mpuesto B90

(4-Metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina

El método 16 proporcionó el Compuesto B90 como un sólido amarillo (50 mg, 49%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 6.79 (d, 2H); 3.86-3.83 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.22-3.12 (m, 3H); 2.99 (s, 3H); 1.99-1.95 (m 2H); 1.66-1.57 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_5S_2$ 515.13, CLEM (ESI) m/z 516.1 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B91

[6-(4-Bencensulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina

[Método 16] proporcionó el Compuesto B91 como un sólido amarillo (51 mg, 50%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.12 (s,1H); 7.87 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 7.79 (d, 2H); 7.64 (t, 1H); 7.53 (t,1H); 4.01 (m,2H); 3.17 (m,1H); 3.08-3.04 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.08-2.04 (m 2H); 1.82-1.78 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_6S_2$ 517.11, CLEM (ESI) m/z 518.3($M+H^+$, 100%).

Compuesto B92

Éster de etilo del ácido {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

[Método 16]. proporcionó el Compuesto B92 como un sólido amarillo (45 mg, 48%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.88 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 4.21 (q, 2H); 3.86-3.83 (m, 6H); 3.46-3.43 (m, 4H); 3.00 (s, 3H); 1.23 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}N_6O_6S$ 464.15, CLEM (ESI) m/z 465.3 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B93

(2-Flúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidin-4-il}-amina

[Método 16]. El crudo se disolvió en diclorometano y se purificó por CCD preparativa. [SiO_2; 15/85 EtOAc/hexanos].Sólido amarillo. Rendimiento 7 mg, 10%. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.07 (s, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.13 (m, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.43 (ddd, 1H); 7.07 (m, 4H); 6.94 (m, 1H); 4.15 (hepteto, 1H); 3.85 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 1.79 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 427 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B94

(2-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidin-4-il}-amina

[Método 16]. se purificó por CCD preparativa. [SiO2; 15/85 EtOAc/hexanos]. Sólido amarillo. Rendimiento 42 mg, 56%. ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.51 (s, 1H); 8.36 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.03 (ddd, 1H); 6.87 (d, 1H); 4.14 (hepteto, 1H); 3.85 (m, 5H); 3.35 (m, 2H); 2.17 (m, 2H); 1.78 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z 438 (M+H+, 100%).

Compuesto B95

(4-Metansulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-trifluórmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina

Siguiendo el procedimiento general 16, el compuesto B95 se obtiene como un sólido amarillo (61%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.06-2.10 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.86 (dd, 4H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{22}F_3N_7O_5S$ 589.1, encontrada 590.4 (MH^+).

Compuesto B96

{6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

Siguiendo el procedimiento general 16, el compuesto B96 se obtiene como un sólido amarillo (31%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25 (t, 3H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.70 (q, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.84 (dd, 4H), 8.14 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_7O_5S$ 473.1, encontrada 474.2 (MH^+).

Compuesto B97

(6-{4-[5-(4-Flúor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina

Siguiendo el procedimiento general 16, el compuesto B97 se obtiene como un sólido amarillo (93%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.06-2.10 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.24 (dd, 2H), 7.96 (dd, 4H), 8.04-8.08 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 10.3 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{22}FN_7O_5S$ 539.14, encontrada 540.3 (MH^+).

Compuesto B98

(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina

Siguiendo el procedimiento general 16, el compuesto B98 se obtiene como un sólido amarillo (95%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.36-1.47 (m, 2H), 1.69-1.72 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.85 (dd, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 8.82 (d, 1H), 10.2 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_4S$ 468.1, encontrada 469.4 (MH^+).

Compuesto B99

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-feniilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B99 se preparó. ^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 9.38 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.47 (2H, J = 4.3 Hz, d), 7.23 (2H, J = 4.3 Hz, d), 4.50 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.79 (2H, m) 1.83 (6H, J = 7Hz, d) ppm. CLEM: 436.3, 351.9, 324.4, 270.2.

Compuesto B100

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-il)-feniilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico

[Método 16]. sólido amarillo (40 mg, 49%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 10.23 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}Cl_2N_7O_4$ 506.34, encontrada 506.2 (MH^+).

Compuesto B101

Benzo[1,3]dioxol-5-il-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

[Método 16]. un sólido anaranjado (9 mg, 14%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.78 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 5.92 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.91 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_6S$ 452.49, encontrada 453.2 (MH^+).

Compuesto B102

(4-Flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-feniilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona

[Método 16]. sólido amarillo (16mg, 44%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.89 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 7.92 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 10.06 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_6S$ 439.41, encontrada 440.3 (MH^+).

Compuesto B103

{1-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-(4-flúor-fenil)-metanona

[Método 16]. un sólido anaranjado (20 mg, 53%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.89 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.76 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.92 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 9.91 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{20}FN_5O_5$ 465.43, encontrada 466.3 (MH^+).

Compuesto B104

(2,3-Difluór-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

[Método 16]. sólido amarillo (5 mg, 8%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.78 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.05 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}F_2N_6O_2S$ 444.46, encontrada 444.9 ($M+H^+$).

Compuesto B105

(2,4-Difluór-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

[Método 16]. sólido amarillo (12 mg, 19%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.78 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 9.91 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}F_2N_6O_2S$ 444.46, encontrada 445.4

($M+H^+$).

Compuesto B106

(2,5-Difluór-fenil)-[5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il]-amina

[Método 16]. sólido amarillo (3 mg, 5%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.78 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.25 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{18}F_2N_6O_2S$ 444.46, encontrada 445.3 ($M+H^+$).

Compuesto B107

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bencensulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

[Método 16]. sólido amarillo (32 mg, 39%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.22 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.90 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 10.19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}N_5O_6S$ 511.55, encontrada 512.3 (MH^+).

Compuesto B108

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-trifluórmetil-3H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

[Método 16]. sólido amarillo (11mg, 14%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.40 (t, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 10.40 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}F_3N_7O_4$ 479.41, encontrada 480.3 (MH^+).

Compuesto B109

Éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[3-(1,1,2,2-tetrafluór-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico

[Método 16]. sólido amarillo (65 mg, 84%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.36 (t, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 6.02 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.23 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}F_4N_5O_5$ 487.40, encontrada 488.2 (MH^+).

Compuesto B110

{6-[4-(4-Yodo-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

Sólido amarillo; Rendimiento 82.6%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.86 (m, 4H); 7.50 (m, 2H); 6.64 (m, 2H); 4.55 (m, 1H); 3.65 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 1.96 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 596 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B111

(2-Flúor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B111 se obtiene como un sólido amarillo (38%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ 10.3 (s, 1H); 8.74 (t, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 3.95-3.92 (m, 2H); 3.33-3.27 (m, 2H); 3.29-3.23 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 3.03-2.96 (m, 1H); 2.19-2.11 (m, 2H); 2.03-1.96 (m, 2H); 1.26(d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_7O_5S$ 505.15, CLEM (ESI) m/z 506.2($M+H^+$, 100%).

Compuesto B112

{6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B112 se obtiene como un sólido amarillo (31%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25 (t, 3H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.70 (q, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.84 (dd, 4H), 8.14 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_7O_5S$ 473.1, encontrada 474.2 (MH^+).

Compuesto B113

(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B113 se obtiene como un sólido amarillo (44%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ 10.2 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.83(d, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.32-3.29 (m, 2H); 3.26-3.23 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.62 (t, 2H); 2.19-2.15 (m, 2H); 2.01-1.95 (m, 2H); 1.69 (se, 2H); 0.91 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_7O_5S$ 487.16, CLEM (ESI) m/z 488.2($M+H^+$, 100%).

Compuesto B114

{6-[4-(3-Ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B114 se obtiene como un sólido amarillo (45%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ 10.2 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.87 (d, 2H); 7.78 (d, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.34-3.30 (m, 2H); 3.30-3.27 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 2.57 (d, 2H); 2.21-2.17 (m, 2H); 2.04-1.96 (m, 2H); 1.06-1.02 (m, 1H); 0.53-0.48 (m, 2H); 0.25-0.16 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{25}N_7O_5S$ 499.16, CLEM (ESI) m/z 500.5($M+H^+$, 100%).

C mpuesto B115

{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B115 se obtiene como un sólido amarillo (76%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ 10.2 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.85 (dd, 4H); 3.92 (d, 2H); 3.27 (m, 3H); 3.0 (s, 3H); 2,14 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.25 (d, 6H).

CLEM (ESI) m/z 488 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B116

{6-[4-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B116 se obtiene como un sólido amarillo (83.6%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ 10.2 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.86 (dd, 4H); 3.90 (d, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.27 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 2.13 (m, 2H); 1.98 (m, 3H); 0.97 (m, 4H). CLEM (ESI) m/z 486 (M^+H^+, 100%).

Compuesto B117

(4-Metansulfonil-fenil)-(5-nitro-6-[4-[3-(3-trifluórmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto B117 se obtiene como un sólido amarillo (61%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.06-2.10 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.86 (dd, 4H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{22}F_3N_7O_5S$ 589.1, encontrada 590.4 (MH^+).

Compuesto B118

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfinil-fenilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo

El compuesto B99 se oxido selectivamente usando mCPBA para dar el compuesto B118 como el sulfóxido. ^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 9.65 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.75 (2H, m), 7.63 (2H, m), 4.52 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.79 (2H, m) 1.18 (6H, J = 7Hz, d) ppm. CLEM: 468.4, 384.1, 356.2, 302.1.

Compuesto B119

(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(4-triflúormetoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina

Una mezcla de compuesto (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (400 mg, 1.22 mmol), 4-(4-triflúormetoxi-fenoxi)-piperidina (399 mg, 1.34 mmol) y carbonato de potasio (336 mg, 2.44 mmol) en DMF (8 ml) se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 2 horas. La mezcla cruda se enfrió hasta 0°C y se apagó con agua. El sólido se filtró completamente, se enjuagó con agua y se secó en un horno al vacío para dar el producto B119 como un sólido amarillo (604 mg, 90%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.01-2.08 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.64-3.66 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.93 (dd, 4H), 8.21 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{22}F_3N_5O_6S$ 553.1, encontrada 554.3 (MH^+).

Compuesto B120

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrile

El Compuesto B99 se oxidó usando mCPBA para dar el Compuesto B120 como la sulfona. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 9.86 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.93 ~ 7.84 (4H, m), 4.54 (2H, m), 3.50 ~ 3.39 (3H, m), 3.21 (3H, s) 3.05 (1H, m), 2.21 (2H, m), 1.83 (2H, m) 1.27 (6H, J = 7Hz, d) ppm. CLEM: 452.1, 437.2, 368.1, 340.0.

Compuesto B121

1-{1-[6-(2-Flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona

El procedimiento general para la adición de amina a pirimidina proporciona el Compuesto 121; ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 10.48(s, NH); 8.84(s, 1H); 8.23(s, 1H); 7.75(m, 2H); 3.98(m, 2H); 3.22(m, 2H); 3.06 (s, CH_3); 2.69(m, 1H); 2.48(m, 2H); 1.99(m, 2H); 1.77(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.29(m, 4H), 0.89(t, 3H); CLEM (ESI) para $C_{22}H_{28}FN_5O_5S$: m/z 493($M+H^+$, 100 %).

Compuesto B122

1-{1-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona

El procedimiento general para la adición de amina a pirimidina proporciona el Compuesto 122; ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 10.2(s, NH); 8.20(s, 1H); 7.92(m, 4H); 3.98(m, 2H); 3.22(m, 2H); 3.06 (s, CH_3); 2.69(m, 1H); 2.48(m, 2H); 1.99(m, 2H); 1.77(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.29(m, 4H), 0.89(t, 3H); CLEM (ESI) para $C_{22}H_{29}N_5O_5S$: m/z 476($M+H^+$, 100 %).

Compuesto B123

{6-[4-(3-tert-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina

El procedimiento general para la adición de amina a pirimidina proporciona el Compuesto B123 como aceite amarillo (40mg, 51%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ d(ppm): 10.4(s,NH); 8.83(t, 1H); 8.25(s, 1H); 7.76 (t, 2H); 4.01(d,2H); 3.41-3.34(m, 2H); 3.32-3.28(m, 1H); 3.08(s,3H); 2.27-2.22(m, 2H); 2.11-2.04(m, 2H); 3.36(s, 9H). Masa exacta calculada para: $C_{23}H_{27}FN_8O_5S$ 518.17, CLEM (ESI) m/z 520.4($M+H^+$, 100%).

Compuesto B124

{6-[4-(3-tert-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina

El procedimiento general para la adición de amina a pirimidina proporciona el Compuesto 124 como un sólido amarillo, Rendimiento 90%; ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10.2 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.97 (d, 2H); 7.76 (d, 2H); 4.02 (d, 2H); 3.44 (m, 3H); 3.2 (s, 3H); 2,27 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 1.37 (s, 9H); CLEM (ESI) m/z 502 (M^+H^+, 100%)

Compuesto B125

[6-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina

El procedimiento general para la adición de amina a pirimidina proporciona el Compuesto B125 como un sólido amarillo (82mg, 91%). ^{1}H RMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.00 (s, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.97 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_7O_3$ 493.53, encontrada 494.4

($M+H^+$).

Compuesto B126

4-(3-Flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo

El Compuesto B126 se obtiene como un sólido (90%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.34 (d, 6H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 3.06 (hepteto, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 2H), 4.70-4.77 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.38 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}FN_7O_3S$ 485.2, encontrada 486.3 (MH^+).

Compuesto B127

{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(5-metansulfonil-piridin-2-il)-amina

El Compuesto B127 se preparó por el procedimiento general para la adición de piridinilsulfona a pirimidina para dar un sólido (4 mg, 4%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 10.5(s, NH); 8.86(s,1H); 8.74(d, 1H); 8.29(s,1H); 8.20(d, 1H); 4.02-3.99(m,2H); 3.40-3.28(m, 3H); 3.11(s,3H); 3.11-3.06(m, 1H); 2.26-2.22(m, 2H); 2.09-2.03(m, 2H); 1.33(d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}N_8O_5S$ 488.16, CLEM (ESI) m/z 489.3($M+H^+$, 100%).

Compuesto B128

(3-Flúor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina

El Compuesto B128 se preparó usando el procedimiento general para la oxidación de un sulfuro a sulfona; sólido amarillo (9 mg, 36%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 10.3(s,NH); 8.25(s, 1H); 8.13(d, 1H); 7.92(t,1H); 7.40(d,1H); 4.00(db,2H); 3.41-3.29(m,3H); 3.23(s,3H);3.10-3.07(m, 1H); 2.26-2.24(m,2H);

2.10-2.02(m,2H); 1.34(d,6H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_7O_5S$ 505.15, CLEM (ESI) m/z 506.3($M+H^+$, 100%).

Compuesto B129

{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-amina

El Compuesto B129 se preparó usando el procedimiento general para la oxidación de un sulfuro a sulfona; sólido amarillo (6 mg, 67%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 10.3(s, NH); 8.93 (s, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 4.00 (db, 2H); 3.41-3.31 (m, 3H); 3.23 (s, 3H); 3.08 (qu, 1H); 2.27-2.23 (m, 2H); 2.10-2.04 (m, 2H); 1.33 (d, 6H).Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}N_8O_5S$ 488.16, CLEM (ESI) m/z 489.2 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto B130

4-(2,3-Difluór-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 4,6-dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo (254 mg, 1.47 mmol) y 2,3-difluóranilina (190 mg, 1.47 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C se agregó K_2CO_3 (203 mg, 1.47 mmol). El termino de la reacción se monitorió por CCD (EtOAc:Hex 1:1, R_f = 0.90). Después del termino de la reacción, se agregaron 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (340 mg, 1.47 mmol) y K_2CO_3 (406 mg, 2.94 mmol) a 0°C. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se calentó hasta 40°C y se mantuvo durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL, dos veces). El EtOAc se secó sobre $MgSO_2$ y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó sobre SiO_2 (EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.49) para proporcionar el compuesto **B130** (501 mg; 76.7 %). ^1H-RMN(DMSO-d_6): 9.60 (1H,

s), 8.28 (1H, s), 7.45~7.29 (3H, m), 4.64 (2H, m), 3.59~3.52 (4H, m), 3.41~3.49 (2H, m), 2.29~2.25 (2H, b), 1.96~1.86 (2H, m), 1.39 (6H, d) ppm. CLEM: 426.43.

Compuesto B131

4-(2,5-Diflúor-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 4,6-Dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo (254 mg, 1.47 mmol) y 2,5-diflúoranilina (190 mg, 1.47 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C se agregó K_2CO_3 (203 mg, 1.47 mmol). El termino de la reacción se monitorió por CCD (EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.90). Después de que la reacción se completo, se agregaron 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (340 mg, 1.47 mmol) y K_2CO_3 (406 mg, 2.94 mmol) a 0°C. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se calentó hasta 40°C y se mantuvo durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL, dos veces). El EtOAc se secó sobre $MgSO_2$ y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó sobre SiO_2 (EtOAc:Hex = 1:1, R_f = 0.44) para proporcionar el compuesto deseado B131 (465 mg; 71.1 %). ^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 9.32 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.40~7.08 (3H, m), 4.54 (2H, m), 3.48~3.32 (4H, m), 3.07~3.01 (2H, m), 2.18~2.14 (2H, b), 1.96~1.86 (2H, m), 1.27 (6H, d) ppm. CLEM: 426.43.

Compuesto B132

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

El compuesto **B132** se preparó por el procedimiento general para la adición de amina a pirimidina como se describe en la presente usando 4-cloro-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-

il)-piperidina. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): 9.38 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.47 (2H, J = 4.3 Hz, d), 7.23 (2H, J = 4.3 Hz, d), 4.50 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.79 (2H, m) 1.83 (6H, J = 7Hz, d) ppm. CLEM: 436.3, 351.9, 324.4, 270.2.

El intermediario 4-cloro-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo se preparó en una manera similar como se describe en la presente usando 4,6-dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo y 4-metilsulfanil-fenilamina. ^{1}H-RMN(DMSO-d6): 10.22 (1H, s), 8.53 (1H, s) 7.43 (2H, m), 7.40 (2H, m), 2.49 (3H, s) ppm. CLEM: 277.0, 234.0, 149.0.

Compuesto B133

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

A una solución de 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (200mg, 0.46 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0°C se agregó 216 mg de *m*-CPBA (0.94 mmol). La reacción se agitó durante 10 min. y se calentó a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo durante 2h a la misma temperatura y el termino de la reacción se juzgó por CCD. La reacción se concentró bajo vacío y se purificó sobre SiO_2 (acetato de etilo/ Hex = 1/1m R_f = 0.69) para proporcionar el compuesto **B133** (167 mg, 80%). ^{1}H-RMN(DMSO-d6): 9.86 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.93 ~ 7.84 (4H, m), 4.54 (2H, m), 3.50 ~ 3.39 (3H, m), 3.21 (3H, s) 3.05 (1H, m), 2.21 (2H, m), 1.83 (2H, m) 1.27 (6H, J = 7Hz, d) ppm. CLEM: 452.1, 437.2, 368.1, 340.0.

Compuesto B134

4-(4-Hexanoil-piperidin-1-il)-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

El 4-Cloro-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (150.00mg, 0.54mmol) en DMF (2ml) se mezcló con Carbonato de potasio (82.1mg, 0.59mmol), se agregó clorhidrato de 1-piperidin-4-il-hexan-1-ona (237.4mg, 1.08 mmol) en DMF (1ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se preparó con acetato de etilo, bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo alto vacío para proporcionar un poco de sólido amarillo como producto. El Compuesto se recristalizó usando hexano en acetato de etilo para proporcionar el compuesto B134 (157mg). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{28}N_6OS$: m/z 425.4 ($M + H^+$, 100%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.72 (d, 1H), 8.40 (s, 1H),7.97 (q,1H), 7.21 (s,1H,NH), 4.92 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.07 (t, 3H).

Compuesto B135

4-(4-Hexanoil-piperidin-1-il)-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

El 4-(4-Hexanoil-piperidin-1-il)-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 0.236mmol) en cloroformo se mezcló con *m*CPBA (122.0mg, 0.71mmol) a 0°C bajo agitación, la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 12 horas adicionales. Se trabajó con agua (pH=10 usando hidróxido de amonio como base), cloroformo, bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se concentró bajo alto vacío y se cristalizó usando hexano y acetato de etilo para proporcionar el

compuesto B135 como un sólido (90mg, 84%). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{28}N_6O_3S$: m/z 457.2 ($M + H^+$, 100%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.87 (d, 1H), 8.46 (q, 1H), 8.32 (s,1H), 8.07(d,1H), 7.42 (s,1H, NH), 4.74 (m, 2H), 3.48 (m, 2H),3.21(s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.48 (t, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.27(m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

Compuesto B136

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

El 4-Cloro-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (80.00mg, 0.29mmol) en DMF (2ml) se mezció con carbonato de potasio (79.62mg, 0.58mmol), se agregó clorohidrato de 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (237.4 mg, 1.08 or 1.02 mmol) en DMF (1ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se trabajó con acetato de etilo, bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo alto vacío. El compuesto se volvió a cristalizar usando hexano en acetato de etilo para proporcionar el compuesto B136. ^1H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 9.48 (s,1H), 8.55 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.26 (d,1H), 4.52(m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.33 (d, 6H).

Compuesto B137

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

El 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (26.0mg, 0.06mmol) en cloroformo se mezcló con *m*CPBA (41.1mg, 0.24mmol) a 0 C bajo agitación, la reacción se dejó

entibiar hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 12 horas adicionales. Se trabajó con agua (pH=10 usando hidróxido de amonio como base), cloroformo, bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se concentró bajo alto vacío y se cristalizó usando hexano y acetato de etilo para proporcionar el compuesto B137 como un sólido (7.5 mg). ^{1}H RMN 400MHz DMSO δ (ppm): 8.88 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.72 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.33 (d, 6H).

Compuesto B138

1-[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-il]-etanona

A una solución de 1-[4-Cloro-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-il]-etanona (0.21 mmol, 70 mg) y clorohidrato de 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (0.21 mmol, 49 mg) en N,N-dimetil formamida (500 uL) se le agregó carbonato de potasio (0.21 mmol, 29 mg). La mezcla resultante se procesó en microondas a 100°C durante 150 segundos. Su progreso se monitoreó por cromatografía de capa delgada y CLEM. La reacción se trató con agua y el compuesto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó in vacuo. La purificación por CLAR proporciona el Compuesto B138 como un sólido blanco (15 mg, 15%). ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 10.85 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.92 (s, 4H); 4.07 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.29 (h, 1H); 3.09 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.47 (s, 3H); 2.18 (m, 2H); 2.03 (m, 2H), 1.33 (d, 6H). CLEM (ESI), m/z 485.3 (M+H+, 100%).

Compuesto B139

1-[4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona

A una solución de 1-[4-cloro-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona (0.21 mmol, 70 mg) y clorohidrato de 4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina (0.21 mmol, 49 mg) en N,N-dimetil formamida (500 uL) se le agregó carbonato de potasio (.21 mmol, 29 mg). La mezcla se procesó en microondas a 100°C durante 150 segundos. Su progreso se monitoreó por cromatografía de capa delgada y CLEM. La reacción se trató con agua y el compuesto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó in vacuo. La purificación por CLAR proporciona el Compuesto B139 como un sólido blanco (31 mg, 31%). ^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 10.9 (s, 1H); 8.90 (d, 1H); 8.58 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 4.09 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.29 (h, 1H); 3.23(s, 3H); 3.09 (h, 1H); 2.48 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.35 (d, 6H)CLEM (ESI), m/z 486.3 (M+H+, 100%).

EJEMPLO 14

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Compuesto C1

Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-fenil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

Método General 17. Una mezcla del éster de etilo del ácido 1-(6-cloro-5-nitropirimidina-4-il)-piperidin-4-carboxílico (0.157 g, 0.49 mmol), ácido fenil borónico (62.1 mg, 0.50 mmol), tetraquistrifenilfosfinapaladio(0) (11.6 mg), Na_2CO_3 2M (375 µL), DME/H_2O/etanol (7/3/2) (1239 µL) se calentó en un tubo de microondas a 140°C durante 120 segundos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el filtrado se dividió entre acetato de etilo

y agua. La capa orgánica se lavó con NaOH 1N (2x) y salmuera, se secó (Na_2CO_3) y se evaporó. La cromatografía de columna instantánea (Biotage, sílice, 20 % EtOAc/hexano) proporciona el producto deseado C1 en 47% de rendimiento. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.63(s, 1H); 7.45(m, 5H); 4.16(q, 2H); 4.07(m, 2H); 3.20(t, 2H); 2.62(m, 1H); 2.03(m, 2H); 1.84(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{20}N_4O_4$: m/z 356 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C2

Éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-2-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLAR proporciona el producto puro. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.62(s, 1H); 7.93(s, 1H); 7.80 (m, 3H); 7.50(m, 3H); 4.10(q, 2H); 3.99(m, 2H); 3.16 (t, 2H); 2.58(m, 1H); 1.98 (m, 2H); 1.21(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{22}N_4O_4$: m/z 406 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C3

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 7 %. ^1H RMN, 400 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.66(s, 1H); 8.02(d, 1H); 7.66(d, 1H); 4.18(q, 2H); 4.05(m, 2H); 3.27(t, 2H); 3.09(s, 3H); 2.66(m, 1H); 2.06(m, 2H); 1.88(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{22}N_4O_6S$: m/z 434 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C4

Éster de etilo del ácido 1-(6-benzofuran-5-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La cromatografía de columna instantánea (Biotage, sílice, 20 %

EtOAc/hexano) proporciona el producto en 61% de rendimiento. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.63(s, 1H); 7.66(d, 1H); 7.57(s, 1H); 7.54(d, 1H); 7.39(t, 1H); 7.28(t, 1H); 4.15(m, 4H); 3.22(t, 2H); 2.63(m, 1H); 2.04(m, 2H); 1.85(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{20}N_4O_5$: m/z 396 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C5

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-trifluórometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLAR proporciona el producto puro en 11%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.65 (s, 1H); 7.46 (q, 1H); 4.18 (q, 2H); 4.05 (m, 2H); 3.24 (m, 3H); 2.65 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.27 (t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{22}N_4O_4$: m/z 370 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C6

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La cromatografía de columna instantánea (Biotage, sílice, 20 % EtOAc/hexano) proporciona el producto en 24% de rendimiento. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.60(s, 1H); 7.47(d, 1H); 6.94(, 2H); 4.15(q, 2H); 4.03(m, 2H); 3.84(s, 2H); 3.17(m, 2H); 2.61(m, 1H); 1.96(m, 2H); 1.83(m, 2H); 1.27(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{22}N_4O_5$: m/z 386 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C7

4-(4-butil-piperidin-1-il)-6-furan-3-il-5-nitro-pirimidina;

[método 17]. La cromatografía de columna instantánea (Biotage, sílice, 20 % EtOAc/hexano) proporciona el producto en 35% de rendimiento. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.55(s, 1H); 7.97(s, 1H); 7.46(s, 1H); 6.73(s, 2H); 4.16(q, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.61(m, 1H); 2.01(m, 2H); 1.83(m, 2H); 1.27(t, 3H). CLEM (ESI)

para $C_{16}H_{18}N_4O_5$: m/z 346 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C8

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLAR proporciona el producto puro en 14%. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.67(s, 1H); 7.47(m, 1H); 7.38(t, 1H); 7.32(m, 1H); 4.18(q, 2H); 4.05 (m, 2H); 3.28 (t, 2H); 2.67(m, 1H); 2.07(m, 2H); 1.88(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{19}ClN_4O_4$: m/z 390 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C9

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dimetoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLAR proporciona el producto puro en 28%. ^1H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.79(s, 1H); 7.95(s, 3H); 7.40(t, 1H); 6.59(d, 2H); 4.18(q, 2H); 4.07 (m, 2H); 3.74 (s, 6H); 3.38 (t, 2H); 2.70(m, 1H); 2.10(m, 2H); 1.95(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{19}ClN_4O_4$: m/z 390 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C10

Éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-1-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y carbono activado y se purificó por CLEM preparatoria. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.75 (s, 1H); 7.96 (m, 1H); 7.90 (m, 2H); 7.51 (m, 3H); 7.40 (m, 1H); 4.19 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 3.31 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.08 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 1.29 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 407 ($M+H^+$,100%).

Compuesto C11

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metilsulfanil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y carbono activado y se purificó por CLEM preparatoria. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ(ppm): 8.68 (s, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.28 (m, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.07 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 2.66 (m, 1H); 2.52 (s, 3H); 2.03 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.29 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 403 ($M+H^+$,100%).

Compuesto C12

Éster de etilo del ácido 1-(2',4'-dihidroxi-5-nitro-[4,5']bipirimidinil-6-il)-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y carbono activado y se purificó por CLAR p/TFA. Rendimiento 0.015 g, 11 %. Sólido amarillo. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.48, 7.33 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 4.07 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 3.13 (m, 2H); 2.65 (s, 2H); 2.55 (m, 1H); 1.93 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.18 (m, 3H). CLEM (ESI) m/z 391 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto C13

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17] Rendimiento: 6 mg (4 %). ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.66(s, 1H); 8.02(d, 1H); 7.66(d, 1H); 4.18(q, 2H); 4.05(m, 2H); 3.27(t, 2H); 3.09(s, 3H); 2.66(m, 1H); 2.06(m, 2H); 1.88(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{22}N_4O_6S$: m/z 434 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C14

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-trifluórmetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 23%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.64(s, 1H); 7.96(s, 3H); 4.18(q, 2H); 4.05(m, 2H); 3.25(t, 2H); 2.65(m, 1H); 2.05(m, 2H); 1.85(m, 4H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{18}F_6N_4O_4$: m/z 492 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C15

Éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzotiofen-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 24 %. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.72(s, 1H); 8.20(d, 1H); 8.12 (m, 1H); 7.76(m, 1H); 7.45(m, 4H); 7.37(m, 1H); 4.14(q, 2H); 4.05(m, 2H); 3.27(t, 2H); 2.64(m, 1H); 2.03(m, 2H); 1.86(m, 2H); 1.25(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{24}H_{22}N_4O_4S$: m/z 462 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C16

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 12 %. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.64(s, 1H); 4.18(q, 2H); 4.05(m, 2H); 3.25(t, 2H); 2.66(m, 1H); 2.35(s, 3H); 2.21(s, 3H); 2.05(m, 2H); 1.86(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{17}H_{21}N_5O_5$: m/z 375 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C17

Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 23%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.56(s, 1H); 7.58(d, 1H); 7.47(d, 1H); 7.10(t, 1H); 4.17(q, 2H); 4.09(d, 2H); 3.21(t, 2H); 2.62(m, 1H); 2.03(m, 2H); 1.85(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{16}H_{18}N_4O_4S$: m/z 362 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C18

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 7%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.59(s, 1H); 7.44(s, 1H); 7.30(s, 2H); 7.23(s, 1H); 4.14(q, 2H); 4.00(m, 2H); 3.21(m, 2H); 2.61(m, 1H); 2.02(m, 2H); 1.81(m, 2H); 1.25(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{16}H_{18}N_4O_4S$: m/z 362 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C19

Éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzofuran-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 17%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.77(s, 1H); 8.07(d, 1H); 7.96(d, 1H); 7.45(m, 4H); 7.36(t, 1H); 4.18(q, 2H); 4.08(m, 2H); 3.31(t, 2H); 2.69(m, 1H); 2.07(m, 2H); 1.92(m, 2H); 1.29(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{24}H_{22}N_4O_5$: m/z 446 ($M+H^+$, 100 %).

C mpuesto C20

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CLEM preparatoria proporciona el producto puro en 23%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): δ 8.46(s, 1H); 6.93(s, 3H); 4.02(q, 2H); 3.89(m, 2H); 3.05(m, 2H); 2.47(m, 1H); 2.20(s, 6H); 1.88(m, 2H); 1.70(m, 4H); 1.18(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{18}H_{18}ClN_4O_4$: m/z 384 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C21

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

Al filtrar la mezcla de reacción y el filtrado se purificó por CLAR semi preparatoria proporciona el producto puro en 21%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.63(s, 1H); 8.00(d, 2H); 7.57(d, 2H); 4.16(q, 2H); 4.03(m, 2H); 3.22(m, 2H); 2.64(s, 3H); 2.03(m, 2H); 1.85(m, 4H); 1.27(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{22}N_4O_5$: m/z 398 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C22

Éster de etilo del ácido 1-[6-(4-etansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por CCD preparatoria usando 20 % EtOAc/hexano proporciona el producto puro en 21%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.63(s, 1H); 7.97(d, 2H); 7.67(d, 2H); 4.18(q, 2H); 3.22(m, 2H); 3.12(m, 3H); 2.65(m, 1H); 2.04(m, 2H); 1.85(m, 2H); 1.28(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{24}N_4O_6S$: m/z 448 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C23

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-bifenil-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación por CLAR semi preparatoria proporciona el producto puro en 14%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.54(s, 1H); 7.35(m, 8H); 4.07(q, 2H); 3.96(m, 2H); 3.13(t, 2H); 2.53(m, 1H); 1.95(m, 2H); 1.77(m, 2H); 1.19(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{20}H_{22}N_4O_5$: m/z 398 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C24

Éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. La purificación del producto crudo por la cromatografía de columna instantánea (Biotage, sílice, 20 % EtOAc/hexano) proporciona el producto puro en 5%. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.67(s, 1H); 8.07(m, 2H); 7.69(m, 2H); 4.18(q, 2H); 4.09(m, 2H); 3.29(t, 2H); 3.08(s, 3H); 2.71(m, 1H); 2.06(m, 2H); 1.87(m, 2H); 1.27(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{19}H_{22}N_4O_6S$: m/z 434($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C25

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-carboxi-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico;

[método 17]. El C25 se purificó por CLAR preparatoria proporcionando el producto puro en 24 %. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.52(s, 1H); 7.33(d, 2H); 7.17(d, 2H); 4.07(m, 2H); 3.94(m, 2H); 3.10(t, 2H); 2.94(t, 2H); 2.64(t, 2H); 2.52(m, 1H); 1.40(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{21}H_{24}N_4O_6$: m/z 428($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C26

Éster de metilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico

[método 17]. La purificación del residuo por cromatografía de columna (sílice, 20 % EtOAc/hexano) proporciona el producto puro en 14 %. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.55(s, 1H); 7.36(d, 2H); 7.19(d, 2H); 3.95(m, 2H); 3.64(s, 3H); 3.60(s, 3H); 3.11(m, 2H); 2.92(t, 2H); 2.57(t, 2H); 2.54(m, 1H); 1.95(m, 2H); 1.76(m, 2H). CLEM (ESI) para $C_{21}H_{24}N_4O_6$: m/z 428 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto C27

Éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico.

[método 17]. La purificación del residuo por CCD preparatoria (sílice, 20 % EtOAc/hexano) proporciona el producto puro en 16 %. ^{1}H RMN, 400MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 8.55(s, 1H); 7.35(d, 2H); 7.19(d, 2H); 4.09(q, 2H); 3.96(m, 2H); 3.60(s, 3H); 3.11(m, 2H); 2.92(t, 2H); 2.57(t, 2H); 1.94(s, 3H); 1.77(m, 2H); 1.19(t, 3H). CLEM (ESI) para $C_{22}H_{26}N_4O_6$: m/z 442 ($M+H^+$, 100 %).

EJEMPLO 15

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Compuesto D1

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico. Método General 18.

El éster de etilo del ácido 1-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico (100 mg, 0.317 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (12 mg, 0.017 mmol) y yoduro de cobre(I) (5 mg, 0.026 mmol) se disolvieron en diisopropiletilamina y se agitó durante 2 minutos. El o-etinil-triflúormetilbenceno (100 ul, 0.072 mmol) se agregó y la mezcla se agitó bajo N_2 a 70°C durante 18 horas. La suspensión amarilla se volvió negra. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (12 ml), se pasó a través de un tapón de celite y

se concentró bajo vacío. La purificación por Cromatografía Instantánea (0-30% Acetato de etilo/Hexanos) dio el Compuesto D1. Rendimiento 35 %. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.58 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7,56 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.01 (d, 2H); 3.21 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.26 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 449 (M^+H^+, 100 %).

Compuesto D2

Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-feniletinil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico

[método 18]. La purificación por CLAR proporcionó un aceite rojo. Rendimiento 9%. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.49 (s, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.32 (d, 3H); 4.11 (m, 2H); 3.95 (d, 2H); 3.20 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.21 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 381 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto D3

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórometil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 18]. Purificación por CLAR. Rendimiento 30 % de sólido café. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.55 (s, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.65 (d, 2H); 4.17 (m, 2H); 4.00 (d, 2H); 3.24 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 1.96 (m, 4H); 1.28 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 449 ($M+H^+$, 100%).

Compuesto D4

Éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-m-toliletinil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico;

Purificación por CLAR. Rendimiento 60% de sólido café. ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.55 (s, 1H); 7.44 (d, 2H); 7.27 (d, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.00 (d, 2H); 3.24 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.04 (m, 2H); 1.87 (m, 2H); 1.28 (t, 3H).

CLEM (ESI) m/z 395 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto D5

Éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-feniletinil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.58 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7,56 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.01 (d, 2H); 3.21 (m, 2H); 2.63 (m, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.26 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 449 ($M+H^+$, 100 %).

Compuesto D6

Éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-trifluórmetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-carboxílico;

[método 18]. Purificación por Cromatografía Instantánea (20-30 % Acetato de etilo/ Hexanos). Rendimiento 42 %. ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.55 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.55 (m, 1H); 4.19 (m, 2H); 4.00 (d, 2H); 3.23 (m, 2H); 2.65 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.27 (t, 3H). CLEM (ESI) m/z 449 (M^+H^+, 100%).

EJEMPLO 16

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

5-Nitro-4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina

Compuesto E1

[Método 16]. Sólido amarillo (56 mg, 80 %). $^1HRMN(CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.61 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{19}N_7O_3S_2$ 493.56, encontrada 494.5 (MH^+).

Los compuestos en los ejemplos anteriores se separan por exclusión en el

Ensayo de Ciclíasa de Membrana. Los compuestos representativos se muestran en la tabla de abajo:

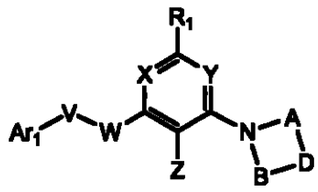
Compuesto	RUP3 (IC_{50}) Ciclíasa de Membrana (μM)
A124	0.241
B70	0.129
B84	0.050

Los otros compuestos en los Ejemplos muestran actividades IC_{50} en el ensayo de ciclíasa de membrana de menos de alrededor de 500 μM.

Aquellos expertos en la técnica reconocen que pueden hacerse varias modificaciones, adiciones, substituciones, y variaciones a los ejemplos ilustrativos establecidos en la presente sin salirse del espíritu de la invención y son, por lo tanto, considerados dentro del alcance de la invención. Todos los documentos referenciados arriba, incluyendo, pero no limitados a, publicaciones impresas, y solicitudes de patante regulares y provisionales, se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

REIVINDICACI NES

1. Un compuesto de la Fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque:

A y B son independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente substituidos con 1 hasta 4 grupos metilo;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_2R_3 o N-R_2;

V se selecciona del grupo que consiste de alquileno C_{1-3}, etinileno y heteroalquileno C_{1-2} en donde cada uno es opcionalmente substituido con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o

V está ausente

W es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o

W está ausente

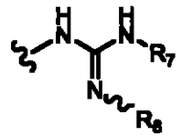
X es N o CR_5;

Y es N o CR_6;

Z se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4},

alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-2}, dialquilamino C_{2-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, diacilamino C_{4-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, dialquilsulfonilamino C_{1-4}, formilo, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilcarboxamida C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, arilo, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, en donde alquilo C_{1-8} y acilo C_{1-5} son cada uno opcionalmente substituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-2}, dialquilamino C_{2-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

Z es un grupo de la Fórmula (A):



(A)

en donde:

R_7 es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6}; y

R_8 es H, nitro o nitrilo;

Ar_1 es arilo o heteroarilo en donde cada uno es opcionalmente substituido con R_9-R_{13};

R_1 se selecciona del grupo que consiste de H, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino,

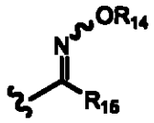
alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} e hidroxilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; y en donde alquilo C_{1-8}, heteroarilo y fenilo son cada uno opcionalmente substituidos con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}, cicloalquil-C_{3-6}-alquileno-C_{1-3}, cicloalquil-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquil sulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ en donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4},

halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de la Fórmula (B):

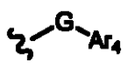


(B)

en donde:

R_{14} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6}; y R_{15} es F, Cl, Br o CN; o

R_2 es un grupo de la Fórmula (C):



(C)

en donde:

G es C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), $S(O)_2$; donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y

Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, -cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

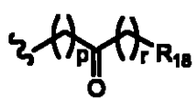
R_3 es H, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, halógeno o hidroxilo;

R_4 es H o alquilo C_{1-6};

R_5 y R_6 son independientemente H, alquilo C_{1-8} o halógeno;

R_9 se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y en donde acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo son cada uno opcionalmente substituidos con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro y fenilo; o

R_9 es un grupo de la Fórmula (D):



(D)

en donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R_{18} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4},

alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y en donde el heteroarilo y fenilo son cada uno opcionalmente substituidos con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo; y

R_{10}-R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, hidroxilo y nitro; o dos grupos R_{10}-R_{11} adyacentes junto con Ar_1 forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros en donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente substituido con halógeno.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W es NR_4.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_4 es H.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_4 es CH_3 ó CH_2CH_3.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W es O.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W es S.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W está ausente.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W está ausente y V es etinileno.

9. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque V es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

10. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque V es $-OCH_2CH_2-$.

11. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque V está ausente.

12. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizado porque A es etileno y B es metileno.

13. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizado porque A es propileno y B es metileno.

14. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizado porque A y B son ambos etileno, en donde A y B están opcionalmente substituidos con 1 hasta 4 grupos metilo.

15. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizado porque D es O, S, S(O) o $S(O)_2$.

16. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizado porque D es CR_2R_3.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida,

carboxilo, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $OC(O)CH_3$, $OC(O)CH_2CH_3$, $OC(O)CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2(CH_2)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $C(O)NH_2$, CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$, $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, y CO_2H.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxilo, y F.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R_2 es alquilo C_{1-6}, o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil-C_{3-6}-alquileno-C_{1-3}-, cicloalquil-C_{3-6}-heteroalquileno-C_{1-3}-, e hidroxilo.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2OH, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de $CH_2S(O)_2CH_3$,

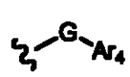
$CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, ciclopropilo-$CH_2OCH_2$, ciclobutilo-$CH_2OCH_2$, ciclopentilo-$CH_2OCH_2$, y ciclohexilo-$CH_2OCH_2$.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-*t*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, y 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R_2 es -Ar_2-Ar_3 en donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi-C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo-C_{3-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R_2 es la Fórmula (C):



(C)

en donde:

G es C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), $S(O)_2$; en donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-2}; y

Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, y halógeno.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque G es C=O, CH_2 u O.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque G es S, S(O) o $S(O)_2$.

29. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 26 hasta 28, caracterizado porque Ar_4 se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

30. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 26 hasta 29, caracterizado porque Ar_4 es 2-piridilo.

31. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 26 hasta 30, caracterizado porque R_{16} y R_{17} son ambos H.

32. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 16 hasta 31, caracterizado porque R_3 es H.

33. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizado porque D es N-R_2.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R_2 es H, o carbo-alcoxi-C_{1-8}.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$,

$CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$ y $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque R_2 es alquilo C_{1-8} opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilsulfonilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6}, y carboxi.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R_2 es CH_2CO_2Et, o $CH_2CH_2CO_2H$.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

39. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 38, caracterizado porque Z se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, amino, ciano, diacilamino C_{4-8}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, formilo, halógeno, heterocíclico, y nitro, en donde alquilo C_{1-8} y acilo C_{1-5} son cada uno opcionalmente substituido con 1 ó 2 grupos seleccionados del grupo que consiste de dialquilmino C_{2-4}, hidroxi, y halógeno.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque Z se selecciona del grupo que consiste de nitro, amino, formilo, $NHC(O)CF_3$, Br, $NHC(O)CH_3$, $N(C(O)CH_3)_2$, $N(S(O)_2CH_3)_2$, CH_3, [1,3]dioxolan-2-ilo, CH_2OH, $CH_2N(CH_3)_2$, y $C(O)CH_3$.

41. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 40, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-8}, y amino.

42. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 41, caracterizado porque Ar_1 es fenilo opcionalmente substituido con R_9-R_{13}.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, dialquilamino C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, y carboxamida.

44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C{\equiv}CH$, $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, $S(O)_2N(Et)(CH_3)$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3, SCH_2CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$, $SCH_2(CH_2)_2CH_3$, amino, $S(O)_2Ph$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(Et)$, $N(Et)_2$ y $C(O)NH_2$.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de ciano, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, y haloalquiltio C_{1-4}.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado

porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, Cl, F, Br, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2CF_3, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, SCF_3, $SCHF_2$ y SCH_2CF_3.

47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de heterocíclico, heterocíclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxi, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi y fenilo.

48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-1λ^4-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-Dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-propil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-etil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, y 3-etil-4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilo.

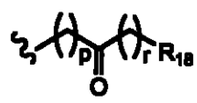
49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de 1H-imidazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, imidazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo y [1,2,3]tiadiazol-4-ilo.

50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R_9 es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-6},

carboxamida, carboxi, ciano, e hidroxilo.

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de CH_2OCH_3, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2OCH_2(CH_2)_2CH_3$.

52. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque R_9 es de la Fórmula (D):



(D)

en donde:

"p" y "r" son independientemente 0, ó 1; y

R_{18} es H, carbo-alcoxi-C_{1-6}, heteroarilo o fenilo, y en donde el heteroarilo y fenilo son cada uno opcionalmente substituidos con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque p = 0 y r = 0.

54. El compuesto de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque R_{18} es fenilo opcionalmente substituido con 1 hasta 5 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

55. El compuesto de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque p = 0 y r = 1.

56. El compuesto de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque R_{18} es carbo-alcoxi-C_{1-6} o carboxi.

57. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 43 hasta 56, caracterizado porque R_9 está substituido en la posición para en el fenilo.

58. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 42 hasta 57, caracterizado porque R_{10}-R_{13} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}.

59. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 42 hasta 57, caracterizado porque uno o dos grupos R_{10}-R_{13} son independientemente halógeno.

60. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 42 hasta 59, caracterizado porque dos grupos R_{10}-R_{11} adyacentes junto con el fenilo forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, en donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido con halógeno.

61. El compuesto de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque el grupo heterocíclico junto con el grupo fenilo es un 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo, grupo 3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo.

62. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 41, caracterizado porque Ar_1 es heteroarilo opcionalmente substituido con R_9-R_{13}.

63. El compuesto de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi, halógeno, y fenilo.

64. El compuesto de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque R_9 se selecciona del grupo que consiste de OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, Cl, F, Br, CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, e hidroxi.

65. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 62 hasta 64, caracterizado porque R_{10}-R_{13} son independientemente acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi-C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}.

66. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 62 hasta 64, caracterizado porque uno o dos grupos R_{10}-R_{13} son independientemente halógeno.

67. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 66, caracterizado porque X es N e Y es CH.

68. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 66, caracterizado porque X es N e Y es CF.

69. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 66, caracterizado porque X es CH e Y es N.

70. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 66, caracterizado porque X e Y son N.

71. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 66, caracterizado porque X e Y son CH.

72. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 66, caracterizado porque X es CH e Y es CF.

73. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-

(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster 1-[2-amino-5-formil-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilo del ácido propiónico;

éster de etilo del ácido 4-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico;

éster de metilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

2,6-dimetil-4-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-morfolina;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico;

etilamida del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidina;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-benciloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-bromo-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-acetilamino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-

3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-diacetilamino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[2-(2-triflúormetil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[2-(3-triflúormetil-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-di-(metansulfonil)amino-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-metil-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclopentil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-hidroxi-bencensulfonil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-ciano-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-carbamoilmetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-

piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4'-metoxi-bifenil-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

4-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-oxo-ciclohexil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-propionil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

{4-[6-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona;

éster de metilo del ácido 3-{4-[6-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico;

2-[6-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-5-etansulfonil-fenilamina;

4-(4-ciclopentil-fenoxi)-6-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidina;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dicloro-4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-cloro-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-hidroxi-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cianometil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

(4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona;

4-(4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

éster de metilo del ácido 3-(4-{6-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-3-oxo-propiónico;

4-(4-metil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

4-(4-bromo-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

amida del ácido 1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-2H-cromen-6-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-oxo-benzo[1,3]oxatiol-6-iloxi)-

pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(9H-carbazol-2-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(9-oxo-9H-fluoren-2-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{5-amino-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{5-amino-6-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-benzoil-5-metoxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benciloxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetilsulfanil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenoxi)-5-(2,2,2-triflúor-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

{4-[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona;

{4-Metoxi-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-fenil-metanona;

4-{4-[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

5-nitro-4-(4-propil-piperidin-1-il)-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina;

éster de metilo del ácido 3-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico;

5-etansulfonil-2-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenilamina;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-diflúormetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3-diflúormetoxi-benciloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

2-{1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-etanol;

ácido 3-{1-[6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-propiónico;

4-[4-(4-metil-bencil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

4-(3-metansulfonil-pirrolidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidina;

4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-

piperidin-1-il]-pirimidina;

éster de etilo del ácido 4'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 3'-nitro-4'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 4'-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 4'-(2-amino-4-etansulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 4'-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico;

4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-triflúormetil-piperidin-1-il)-pirimidina;

4-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidina;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3-etinil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

4-(3-etinil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

4-(4-cloro-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

4-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

4-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidina;

éster de etilo del ácido 3'-nitro-2'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico;

4-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona;

éster de etilo del ácido 2'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico;

4-(4-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-2'-iloxi)-fenil]-fenil-metanona;

4-(4-{5-nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

4-(4-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

(4-{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

(4-flúor-fenil)-{4-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-metanona;

4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

4-(4-metoximetil-piperidin-1-il)-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-

nitro-pirimidina;

4-{4-[6-(4-metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

4-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-il]-6-(2-metil-5-triflúormetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

4-{4-[6-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

4-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina;

(4-metoxi-2-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona;

4-(2,4-diflúor-fenoxi)-6-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidina;

4-{4-[6-(4-ciclopropilmetoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

4-{4-[5-nitro-6-(4-propoximetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

1-{4-[6-(4-metoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-etanona;

4-{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona;

1-{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona;

{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona;

éster de metilo del ácido 3-{4-[2-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-3-oxo-propiónico;

4-{4-[6-(4-butoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

4-{4-[6-(4-isobutoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona;

(4-flúor-fenil)-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-

iloxi)-fenil]-metanona;

4-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona;

3'-nitro-4-propil-4'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil;

éster de etilo del ácido 1-{2-nitro-3-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[3-(4-benzoil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-carboxílico;

{4-[6-(4-etoxi-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-(4-flúor-fenil)-metanona;

1-[6-(2-metil-5-trifluórmetil-2H-pirazol-3-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ol;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

(1-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-(4-flúor-fenil)-metanona;

4-(4-{6-[4-(4-flúor-benzoil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona;

4-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina;

4-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo;

5-[1,3]dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído;

5-[1,3]dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina;

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído;

ácido 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico;

[4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-il]-metanol;

[4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina;

4-(4-metansulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-ciclohexil)-pirimidina;

4-[4-(3-tert-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-iloxi)-5-nitro-pirimidina;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-pirimidina-5-carbonitrilo; y

1-[4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-5-il]-etanona;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

74. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

éster de etilo del ácido 1-{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-

pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

(5-Nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(3-triflúormetil-bencil)-amina;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-Nitro-6-(3-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

(5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(2-triflúormetil-bencil)-amina;

(5-nitro-6-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-(4-triflúormetil-bencil)-amina;

éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(3-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(4-triflúormetil-bencilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bromo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(metil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-

piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-diflúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-bromo-4-triflúormetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(2-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(etil-fenil-amino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-diflúormetil-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(6-flúor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(1,1-dioxo-1H-1λ^6-benzo[b]thiophen-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(furan-3-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(4-metoxi-fenoxi)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

(3-flúor-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

(3-metoxi-fenil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

éster de etilo del ácido 1-{6-[(3-flúor-fenil)-metil-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-

piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-benzoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-dimetilsulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-triflúormetil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-bencilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

[5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-amina;

(3,5-dimetoxi-bencil)-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

(4-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona;

(4-{5-nitro-6-[4-(2-triflúormetil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-

fenil)-fenil-metanona;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciano-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-sec-butil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-heptil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 2'-(4-benzoil-fenilamino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-pentil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(3-carboxi-propil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(ciano-fenil-metil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-ciclohexil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-trifluórmetansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

[6-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

(2-flúor-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[4-(4-trifluórmetil-fenoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

{6-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-fenil)-amina;

{6-[4-(2-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(3-metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

benzo[1,3]dioxol-5-il-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

(4-flúor-fenil)-{1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona;

[5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina;

(4-flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

(4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(4-flúor-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

[6-(4-bencensulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

éster de etilo del ácido {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-

il]-piperazin-1-il}-acético;

(2-flúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

2-metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-triflúormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina;

{6-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

(6-{4-[5-(4-flúor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

benzo[1,3]dioxol-5-il-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(4-flúor-fenil)-{1-[6-(2-flúor-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona;

{1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-(4-flúor-fenil)-metanona;

(2,3-diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(2,4-diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

(2,5-diflúor-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-bencensulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-3H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{5-nitro-6-[3-(1,1,2,2-tetraflúor-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

{6-[4-(4-yodo-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina;

(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(3-ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

{6-[4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfinil-

fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

(4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(4-triflúormetoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina;

4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

1-{1-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona;

1-{1-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexan-1-ona;

{6-[4-(3-tert-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-amina;

{6-[4-(3-tert-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

[6-(4-benzofuran-2-il-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina;

4-(3-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;

{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(5-metansulfonil-piridin-2-il)-amina;

(3-flúor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(6-metansulfonil-piridin-3-il)-amina;

4-(2,3-diflúor-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-(2,5-diflúor-fenilamino)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-(4-hexanoil-piperidin-1-il)-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-(4-hexanoil-piperidin-1-il)-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

1-[4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-il]-etanona; y

1-[4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

75. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

éster de etilo del ácido 1-(5-Nitro-6-fenil-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-2-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(6-benzofuran-5-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

4-(4-butil-piperidin-1-il)-6-furan-3-il-5-nitro-pirimidina;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3-cloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2,6-dimetoxi-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(6-naftalen-1-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metilsulfanil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(2',4'-dihidroxi-5-nitro-[4,5']bipirimidinil-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-bis-triflúormetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzotiophen-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-tiophen-2-il-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dicloro-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(6-dibenzofuran-4-il-5-nitro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3,5-dimetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-acetil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(4-etansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-bifenil-4-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(3-metansulfonil-fenil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-carboxi-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

éster de metilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico; y

éster de etilo del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

76. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(2-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-feniletinil-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(4-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-(5-nitro-6-m-toliletinil-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[6-(2-flúor-feniletinil)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

éster de etilo del ácido 1-[5-nitro-6-(3-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; y

éster de etilo del ácido 1-[5-amino-6-(3-triflúormetil-feniletinil)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

77. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-nitro-4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

78. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77 y un portador farmacéuticamente aceptable.

79. Un método para la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico

en un individuo, caracterizado porque comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78.

80. El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque el trastorno metabólico es diabetes de tipo I, tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X o síndrome metabólico.

81. El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque el trastorno metabólico es diabetes de tipo II.

82. Un método para controlar o reducir el aumento de peso de un individuo, caracterizado porque comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78.

83. Un método para modular el receptor RUP3, caracterizado porque comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77.

84. Un método para modular el receptor RUP3 en un individuo, caracterizado porque comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77.

85. El método para modular el receptor RUP3 de conformidad con la reivindicación 83 u 84, caracterizado porque el compuesto es un agonista.

86. El método para modular el receptor RUP3 de conformidad con la

reivindicación 83 u 84, caracterizado porque el compuesto es un agonista inverso.

87. El método para modular el receptor RUP3 de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 84 hasta 86, caracterizado porque la modulación del receptor RUP3 es la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico.

88. El método para modular el receptor RUP3 de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado porque el trastorno metabólico es diabetes de tipo I, tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X o síndrome metabólico.

89. El método para modular el receptor RUP3 de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado porque el trastorno metabólico es diabetes de tipo II.

90. El método para modular el receptor RUP3 de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 84 hasta 86, caracterizado porque la modulación del receptor RUP3 controla o reduce el aumento de peso del individuo.

91. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 84 hasta 90, caracterizado porque el individuo es un mamífero.

92. El método de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado porque el mamífero es un humano.

93. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77, para la producción de un medicamento para usarse en la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico.

94. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 93, en donde el trastorno metabólico es diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la

glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X o síndrome metabólico.

95. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77, para la producción de un medicamento para usarse en controlar o reducir el aumento de peso en un individuo.

96. El uso de conformidad con la reivindicación 95, en donde el individuo es un mamífero.

97. El uso de conformidad con la reivindicación 96, en donde el mamífero es un humano.

98. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque es para usarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

99. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque es para usarse en un método para la profilaxis o tratamiento de un trastorno metabólico del cuerpo humano o animal por terapia.

100. El método para producir una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende mezclar al menos un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 77 y un portador farmacéuticamente aceptable.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.
Jones, Robert M.
Semple, Graeme
Fioravanti, Beatriz
Pereira, Guilherme
Calderon, Imelda
Uy, Jane
Choi, Jin Sun Karoline
Xiong, Yifeng
Dave, Vibha

<120> DERIVADOS DE ARILO Y HETEROARILO 1,2,3 TRISUBSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ELLO TALES COMO DIABETES E HIPERGLICEMIA

<130> 34.W01

<160> 6

<170> Patentin versión 3.2

<210> 1
<211> 1191
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 1

atgtacccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttgg aatcatcttt ctcatttgga 60
gtgatccttg ctgtcctggc ctcgctcatc attgctacta acacactagt ggctgtggct 120
gtgctgctgt tgatccacaa gaatgatggt gtcagtctct gcttcacctt gaatctggct 180
gtggctgaca ccttgattgg tgtggccatc trtggcctac tcacagacca gctctccagc 240
ccttctcggc ccacacagaa gccgctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttcctcc 300
gcagctgcct ctgtcctcac ggtcatgctg atcaccttig acaggtacct tgccatcaag 360
cagccgttcc gctacttgaa gatcatgagt gggttcgtgg ccgggggctg cattgccggg 420
ctgtggttag tgtcttacct cattggcttc ctgccactcg gaatccccat gttccagcag 480
actgcctaca aagggcagtg cagttcttit gctgtatttc accctcactt cgtgctgacc 540
ctctcctgcg ttggcttctt cccagccatg ctccrctttg tattcttcta ctgcgacatg 600
ctcaagattg cctccatgca cagccagcag attcgaaaga rggaacatgc aggagccatg 660
gctggaggtt atcgatcccc acggactccc agcgacttca aagctcrcag tactgtgtct 720
gttrtcattg ggagctttgc tctatcctgg accccrttcc ttatcattgg cattgtgcag 780
gtggcctgcc aggagtgtca cctctacctg gtgrtggaac ggtacctgtg gctgctcggc 840
gtgggcaact cctgctcaa cccactcatc tatgrcratt ggcagaagga ggtgcgactg 900
cagctctacc acatggccct aggagtgaag aaggrgctca crcattcct cctctttctc 960
tcggccagga attgtggccc agaggggccc agggaaagtt c tgtcacat cgtcactatc 1020
tccagctcag agtttgatgg rgaattrgga tcraagggca at ctgraga tatccagcac 1080
agtggcggcc gctcgagtct agagggcccg cggttcgaay gtgagcctat cctaaccct 1140
ctcctcggtc tcgattctac gcgtacrgat catcatcacc at accartg a 1191

<210> 2
<211> 396
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 2

Met Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Ser
1 5 10 15

Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Ala
20 25 30

Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu Ile His Lys Asn
35 40 45

Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr
50 55 60

Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser
65 70 75 80

Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe
85 90 95

Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr
100 105 110

Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile
115 120 125

Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val
130 135 140

Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln
145 150 155 160

Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His
165 170 175

Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu
180 185 190

Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser
195 200 205

Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met Ala Gly Gly Tyr
210 215 220

Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu Arg Thr Val Ser
225 230 235 240

Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro Phe Leu Ile Thr
245 250 255

Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu Tyr Leu Val Leu
260 265 270

Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser Leu Leu Asn Pro
275 280 285

Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu Gln Leu Tyr His
290 295 300

Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Leu Leu Phe Leu
305 310 315 320

Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu Ser Ser Cys His
325 330 335

Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly Glu Phe Gly Ser Lys
340 345 350

Gly Asn Ser Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu
355 360 365

Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
370 375 380

Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
385 390 395

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Homo sapien

<400> 3
cattgccggg ctgtggttag tgtc 24

<210> 4
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Homo sapien

<400> 4
ggcatagatg agtgggttga gcag 24

<210> 5
<211> 22
<212> ADN

<213> Artificial

<220>
<223> cebador de rata

<400> 5
catgggccct gcaccttctt tg 22

<210> 6
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador de rata

<400> 6
gctccggatg gctgatgata gtga 24

Figura 1A

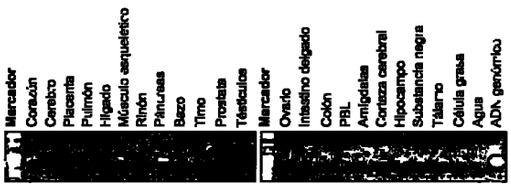


Figura 1B



Figura 1C



Figura 1D

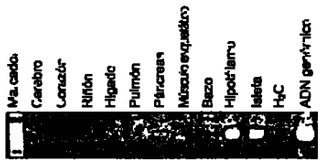


Figura 2A

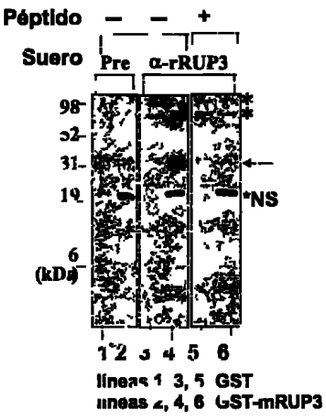


Figura 2B

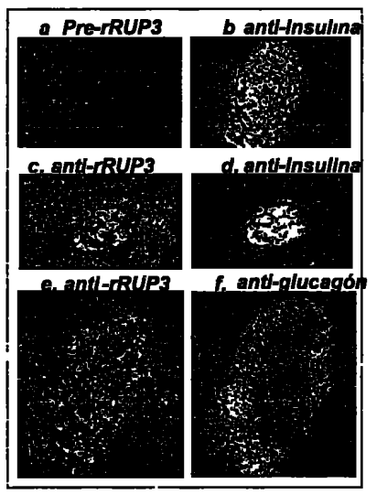


Figura 3A

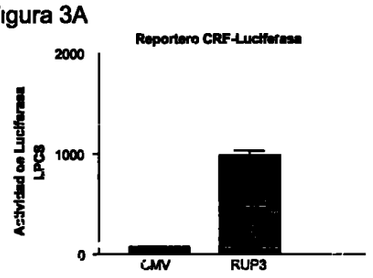


Figura 3B

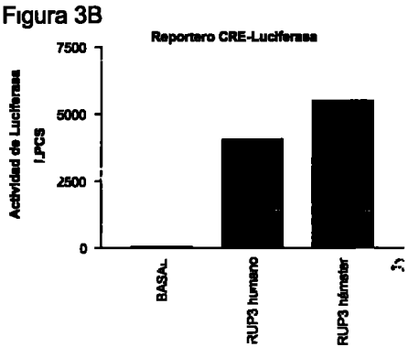
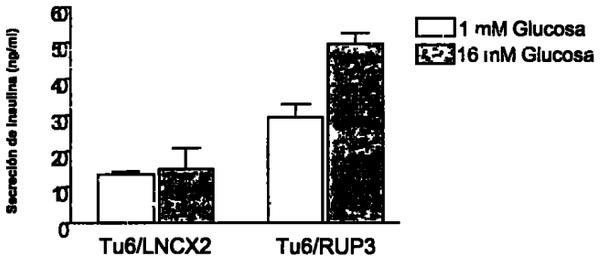


Figura 3C



Ensayo de Blot para RUP3 ARN

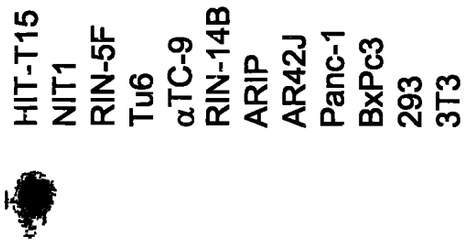


FIGURA 4A

B84 agonista de RUP3 que estimula la produccion de cAMP en células HIT-T15

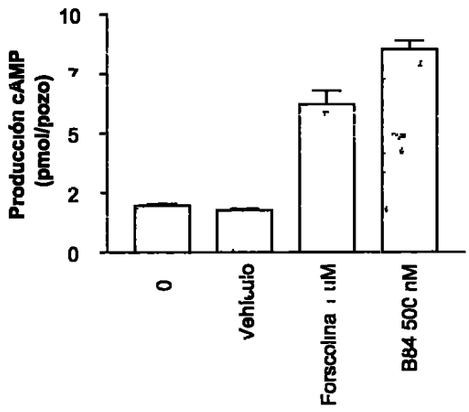


FIGURA 4B

Agonista de RUP3 que estimula la secreción de insulina en células HIT-T15

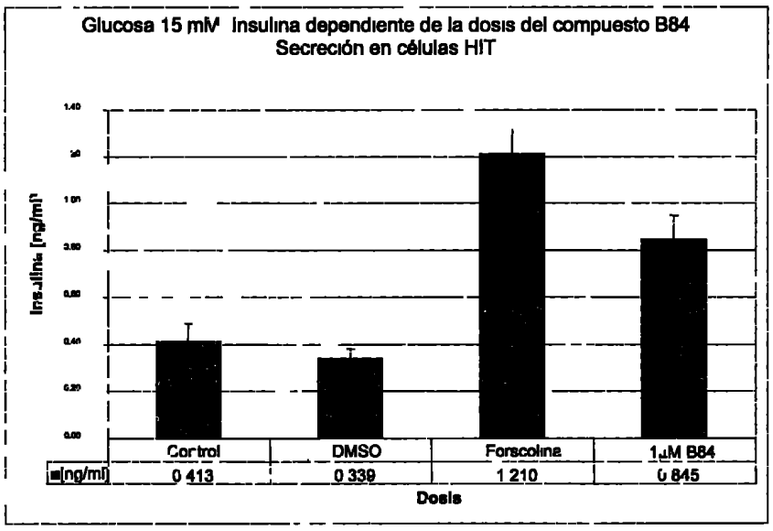


FIGURA 4C

Agonista de RUP3 que estimula la secreción de insulina en Isletas de rata

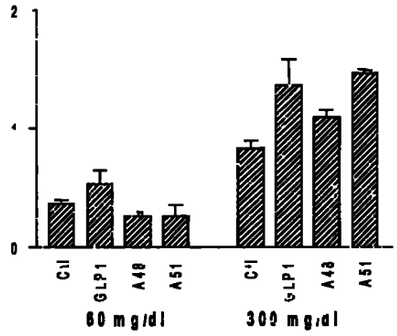


FIGURA 4D

Efectos del agonista de RUP3 en la respuesta a la glucosa en oGTT

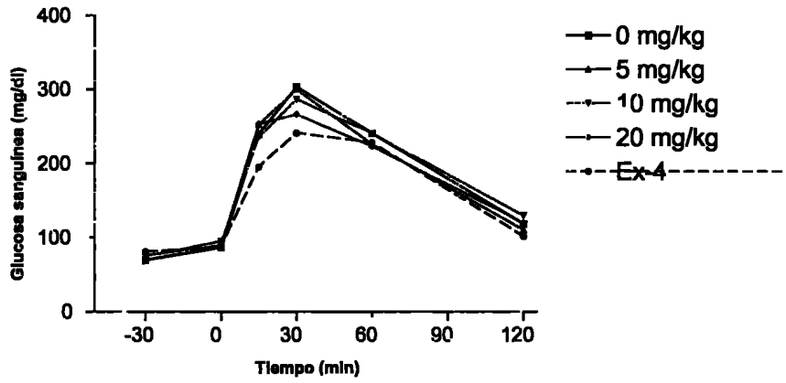


FIGURA 5A

Reducción en glucosa sanguínea en respuesta a agonista de RUP3 en ratón db

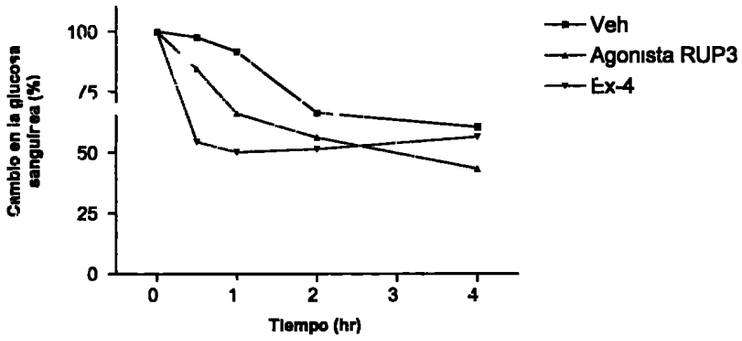


FIGURA 5B

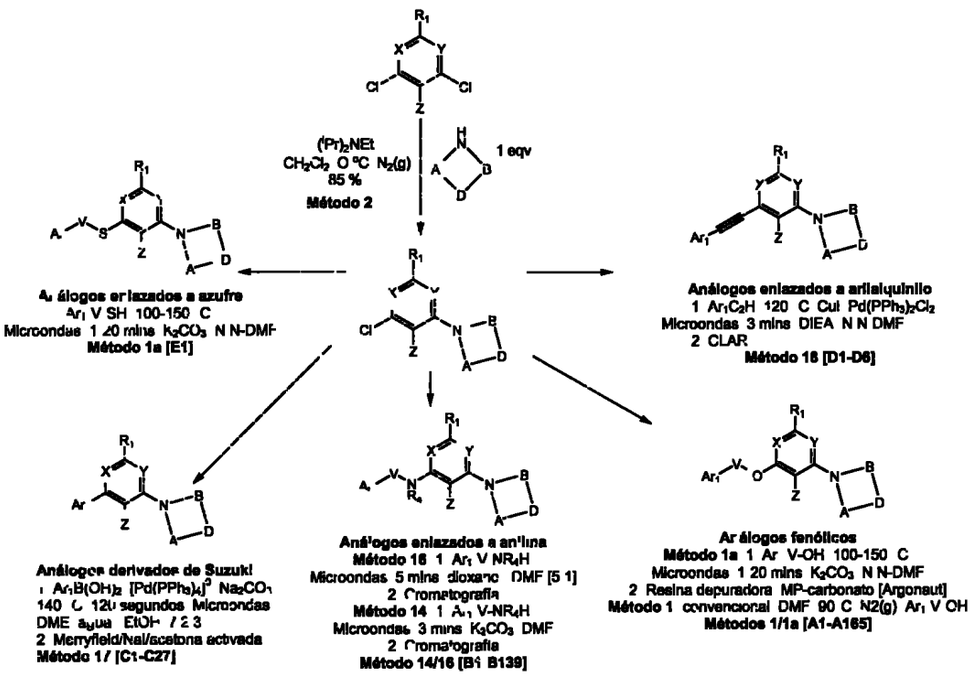

(iPr)2NEt
CH2Cl2 0 °C N2(g)
85 %
Método 2
1 eqv
Análogos enlazados a azufre
Ar1 V SH 100-150 C
Microondas 1 20 mins K2CO3 N N-DMF
Método 1a [E1]
Análogos enlazados a arilalquinilo
1 Ar1C2H 120 C CuI Pd(PPh3)2Cl2
Microondas 3 mins DIEA N N DMF
2 CLAR
Método 1B [D1-D6]
Análogos derivados de Suzuki
1 Ar1B(OH)2 [Pd(PPh3)4]3 Na2CO3
140 C 120 segundos Microondas
DME agua EtOH 7 2 3
2 Merryfield/NaI/acetona activada
Método 1 / [C1-C27]
Análogos enlazados a anilina
Método 1B 1 Ar1 V NR4H
Microondas 5 mins dioxano DMF [5 1]
2 Cromatografía
Método 1A 1 Ar1 V-NR4H
Microondas 3 mins K2CO3 DMF
2 Cromatografía
Método 1A/1B [B1 B139]
Análogos fenólicos
Método 1a 1 Ar V-OH 100-150 C
Microondas 1 20 mins K2CO3 N N-DMF
2 Resina depuradora MP-carbonato [Argonaut]
Método 1 convencional DMF 90 C N2(g) Ar1 V OH
Métodos 1/1a [A1-A165]

Figura 6

449
445

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05076853 00000000 Folios: 448
Fecha (AMD): 2005-08-09 16:35:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 69
- Dibujos de ser estos pertinentes [x] 439
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha agosto 09 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

450
446

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	05 78853
	Solicitud internacional	US2004/001267
	Fecha inicio fase nacional	14/08/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8727

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 SET. 2005
adpal