Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 06-10703

54 **TÍTULO** "Derivados Ariclo y Heteroarilo Tribustituidos Como Modulandores del Metabolismo y de la Profilaxis y Tratamiento de Desordenes Relacionados con lo Mismos"

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/12, 401/14, 403/12 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 259/52, A61K31/506, 31/5377, 31/505, A61P3/10

71 **SOLICITANTE** Arena Pharmaceuticals Inc

DOMICILIO San Diego, Estado de California, Estados Unidos de America

74 **APODERADO** Alicia Morales Ricaurte, T.P 53 215.

22 **BOGOTÁ, D. C.,** 3 Feb 2006.

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 555
Fecha (MM/DD): 2006-07-03 17:09:27
Frontis : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2060 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 11-07-2006

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, Estado de 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: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@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; XIONG, Yifeng; SHIN, Young-Jun; REN, Albert, S.; CALDERON, Imelda; CHOI, Jin, Sun, Karoline; FIORAVANTI, Beatriz; LEHMANN, Juerg y BRUCE, Marc, A. Dirección: 10937 Corte luz del Sol, San Diego, CA 92130; 15920 Camino Codorniz, San Diego, CA 92127; 5036 Pearlman Way San Diego, CA 92130; 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; 4266 Corte de Sausilito, San Diego, CA 92130; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131; 9926 Scripps Westview Way, No.251, San Diego, CA 92131; 60 West Stone Loop, No.327 Tucson, Arizona, 85704; 9840 La Tortola Court, San Diego, CA 92129; 662 Corte Raquel, San Marcos, CA 92069. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 Fecha: 09/07/04
Publicación Internacional No. WO 2005/007647 A1 Fecha: 27/01/05

6 Título (54) DERIVADOS ARILO Y HETEROARILO TRISUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y DE LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON LOS MISMOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/12 ; 401/14, 403/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 239/52, A61K 31/506

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	11/07/03	60/486,728
	US	14/07/03	60/487,370

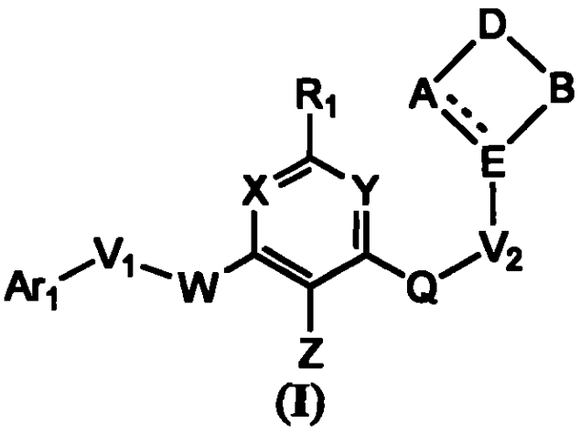
9 Comprobante de Pago No. 06-2,860 **Fecha:** Enero 13 de 2006

... 31/5377, 31/505, A61P 3/10 .

(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)
- [x] Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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, Capitulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Anexo explicativo de modificación a las reivindicaciones, opinión escrita de la autoridad de la búsqueda internacional con su traducción y listado de secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06618783 [illegible] Folios: 5to
Fecha (AMD): 2006-02-03 17:09:27
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE WAL1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2,860
FECHA : ENERO 13 DE 2006

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	47045859	13/01/2006	2,677,000.00

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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA 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 esta 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 ✓
☒ 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 CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

5

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
SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

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

----------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:

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

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

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

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)

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

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

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

7

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 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 día 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

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANGELA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
288119
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NOV 23 P 12:44
JEFE DE LEGALIZACIONES

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

7

Delaware

El Primer Estado Página 1

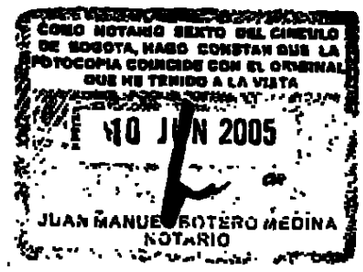
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268 AUTENTICACION: 3468490

040811183 FECHA: 11-10-04



9

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.

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

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 Comunes" 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

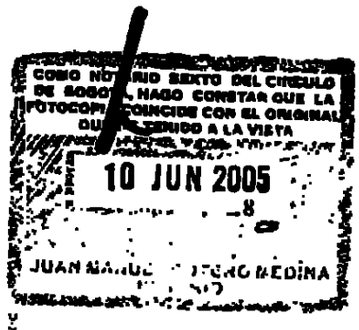
DE BOGOTA, PARA CONSTAR QUE LA
10 JUN 2005
JAIME MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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.



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

DE BOGOTA, D.C. CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005

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.

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 ESTUPIÑAN MEDINA

ARTICULO VII.

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

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.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
11 JUN 2009

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

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 COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JAIME MIGUEL BUITRAGO MEDINA
NOTARIO

16

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, Sixth 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 cancellations total or partially waive registrations; to pay all instalments 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.

ESTE DOCUMENTO ES COPIA FIEL DEL QUE HE TENIDO A LA VISTA
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
19 JUL 2005
JUAN MANUEL BOLAÑOS MEDINA
NOTARIO

Given and signed this

SEE U. S

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

46

17

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 CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA

10 JUN 2005

JOAQUIN GUTIERREZ MEDINA

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY

NP-1 A (REV. 1-93)

OSP 03 74708

ALIFORNIA 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, 2008

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

10 JUN 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

SIGNER IS REPRESENTING:
NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(IES)
Arena 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

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 (as
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 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 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.

NOTARIO SUSTITUTO DEL CIRCUITO
EL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTARIO SUSTITUTO DEL CIRCUITO
EL BOTERO MEDINA
NOTARIO
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
6 JUN 2005

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

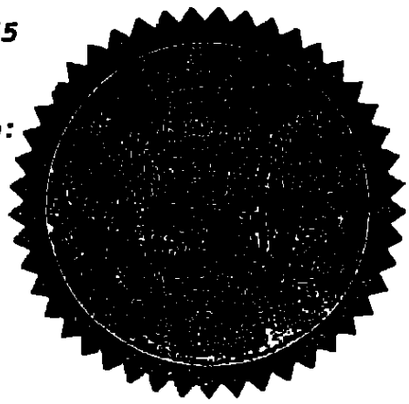
5. *at Dover, Delaware*

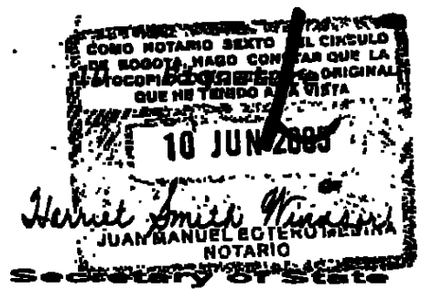
6. *the tenth day of November, A.D. 2004*

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

8. *No. 0239565*

9. *Seal/Stamp:*



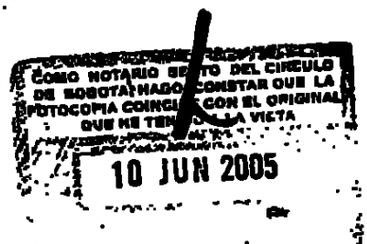


Delaware

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

72

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.

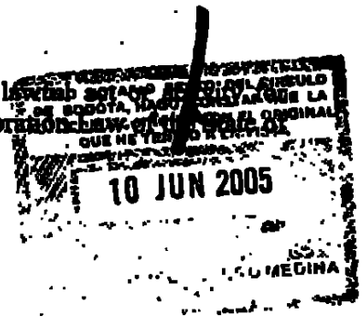
The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

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



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 [illegible]

DE BOGOTÁ, D.C. ... COTEJÓ ESTA FOTOCOPIA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
... MEDINA

27

23

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 [illegible]

DE BOGOTA, D.C. SE EXTIENDE LA PRESENTE COPIA QUE ES FIEL COPIA DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 JUN 2005
[illegible] MEDINA

27

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, DIGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
1 JUN 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

23

25

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.

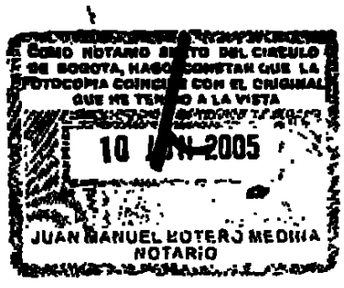
No action required to be taken or which may be taken at any annual or special meeting of stockholders of the Corporation may be taken without a meeting, and the power of stockholders to consent in writing, without a meeting, to the taking of any action is specifically denied.

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



24

RETIRO FOLIOS 26 Y 27 PARA PUBLICACIÓN./
RETIRO FOLIOS 28 Y 29 PARA TARJETERO./

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

26

Item	Expediente No	06-010703	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X0	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Sobre Vacio

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
69.WO1		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/US2004/022327	09/07/2004	11/07/2003

Solicitante

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

   a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

   ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

   b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

   ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

   ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

   ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

   ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

   a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

      ☐ como lo sugirió el solicitante.

      ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

      ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

   b. ☒ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022327

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC7 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/14 C07D409/14
C07D413/14 C07D417/14 C07D239/52 A61K31/506 A61K31/5377
A61K31/505 A61P3/10
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7 C07D A61K A61P

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-Interno, Dato WPI, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/002544 A (BRISTOL MYERS SQUIBB) 9 de enero de 2003 (2003-01-09)	1-6,8, 11,15, 17, 19-21, 36,37, 39-41, 45-47, 65-67, 75,76, 109,110, 120,121, 125
Y	página 49 parágrafo 2 páginas 36,38,: reivindicaciones; ejemplo 60	1-125

—/—

☒ 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

'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
29 de noviembre de 2004	10/12/2004
Nombre y dirección de correo de ISA 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	Funcionario autorizado Helps, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/022327

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	US 5 948 786 A (FUJIWARA ET. AL) 7 de septiembre de 1999 (1999-09-07) columna 3, línea 39-línea 67; reivindicaciones; ejemplos	1-125
A	WO 02/098864 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 12 de diciembre de 2002 (2002-12-12) reivindicaciones; ejemplos	1-125
A	US 6 414 002 B1 (CHENG ET. AL.) 2 de julio de 2002 (2002-07-02) reivindicaciones; ejemplos	1-125
A	G.B. PHILLIPS ET. AL: "Descubrimiento de N-'2-'5-'Amino(imino)metil!-2-hidroxifenoxil-3,5-difluoro-6-'3-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi!piridin-4-il!N-metilglicina(2k-807834). Un Inhibidor Potente, Selectivo y Oralmente Activo del Factor Xa de la Enzima de Coagulación de la sangre" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, 1998, páginas 3557-3562, XP002307980 página 3560; tabla 3	1-125
E	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS) 10 de septiembre de 2004 (2004-09-10) página 1-página 4; reivindicaciones; ejemplos	1-125
E	WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS) 5 de agosto de 2004 (2004-08-05) página 1-página 4; reivindicaciones; ejemplos	1-125

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2004/022327

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.: 66-108 (parte)
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 66-108 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los 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 No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. 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/US2004/022327

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
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
US 5948786	A	07-09-1999	AT	230740 T	15-01-2003
			AU	2521597 A	07-11-1997
			CA	2250943 A1	23-10-1997
			DE	69718306 D1	13-02-2003
			EP	0892795 A1	27-01-1999
			WO	9738992 A1	23-10-1997
			JP	2001511764 T	14-08-2001
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
US 6414002	B1	02-07-2002	US	2003069275 A1	10-04-2003
			US	2003096846 A1	22-05-2003
			US	2003087935 A1	08-05-2003
			US	2004171644 A1	02-09-2004
			US	2004147560 A1	29-07-2004
			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
WO 2004076413	A	10-09-2004	WO	2004076413 A2	10-09-2004
WO 2004065380	A	05-08-2004	WO	2004065380 A1	05-08-2004

32

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
69.WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2004/022327	09/07/2004	11/07/2003
Applicant		
AREMA PHARMACEUTICALS, INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/022327

33

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D405/14 C07D409/14
C07D413/14 C07D417/14 C07D239/52 A61K31/506 A61K31/5377
A61K31/505 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 A61K A61P

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, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/002544 A (BRISTOL MYERS SQUIBB) 9 January 2003 (2003-01-09)	1-6,8, 11,15, 17, 19-21, 36,37, 39-41, 45-47, 65-67, 75,76, 109,110, 120,121, 125
Y	page 49 paragraph 2 pages 36,38,; claims; example 60	1-125

-/--

[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
29 November 2004	10/12/2004

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	Helps, I

2

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

36

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 948 786 A (FUJIWARA ET. AL.) 7 September 1999 (1999-09-07) column 3, line 39 - line 67; claims; examples	1-125
A	WO 02/098864 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 12 December 2002 (2002-12-12) claims; examples	1-125
A	US 6 414 002 B1 (CHENG ET. AL.) 2 July 2002 (2002-07-02) claims; examples	1-125
A	G.B. PHILLIPS ET. AL.: "Discovery of N-'2-'5-'Amino(imino)methyl!-2-hydroxyphenoxy!-3,5-difluoro-6-'3-(4,5-dihydro-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-phenoxy!pyridin-4-yl! N-methylglycine (ZK-807834), A Potent, Selective, and Orally Active Inhibitor of the Blood Coagulation Enzyme Factor Xa." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, 1998, pages 3557-3562, XP002307980 page 3560; table 3	1-125
E	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS) 10 September 2004 (2004-09-10) page 1 - page 4; claims; examples	1-125
E	WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS) 5 August 2004 (2004-08-05) page 1 - page 4; claims; examples	1-125

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/022327

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first she

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.: 66-108(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 66-108 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/022327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
US 5948786 A	07-09-1999	AT 230740 T	15-01-2003
		AU 2521597 A	07-11-1997
		CA 2250943 A1	23-10-1997
		DE 69718306 D1	13-02-2003
		EP 0892795 A1	27-01-1999
		WO 9738992 A1	23-10-1997
		JP 2001511764 T	14-08-2001
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
US 6414002 B1	02-07-2002	US 2003069275 A1	10-04-2003
		US 2003096846 A1	22-05-2003
		US 2003087935 A1	08-05-2003
		US 2004171644 A1	02-09-2004
		US 2004147560 A1	29-07-2004
		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
WO 2004076413 A	10-09-2004	WO 2004076413 A2	10-09-2004
WO 2004065380 A	05-08-2004	WO 2004065380 A1	05-08-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACI N DE PATENTES (PCT)
VERSIÓN CORREGIDA

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
27 de Enero de 2005 (27.01.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2005/007647 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 239/52, A61K 31/506, 31/5377, 31/505, A61P3/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/022327

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de julio de 2004 (09.07.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/486,728 11 de julio de 2003 (11.07.2003) US
60/487,370 14 de julio de 2003 (14.07.2003) US

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos 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). XIONG, Yifeng [US/US]; 4711 Caminito Eva, San Diego, CA 92130 (US). SHIN, Young-Jun [KR/US]; 11752 Westview Parkway,#3, San Diego, CA 92126 (US). REN, Albert, S. [CN/US]; 4266 Corte de Sausilito, San Diego, CA 92130 (US). CALDERON, Imelda [MX/US]; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131 (US). CHOI, Jin, Sun, Karoline [US/US]; 11120 Caminito Alares, San Diego, CA 92126 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 8540 Costa Verde Blvd. #4344, San Diego, CA 92122 (US). LEHMANN, Juerg [CH/US]; 9710 Mesa Springs Way #7, San Diego, CA 92126 (US). BRUCE, Marc, A. [US/US]; 662 Corte Raquel, San Marcos, CA 92069 (US).

(74) Agente: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección nacional requerida): 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) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

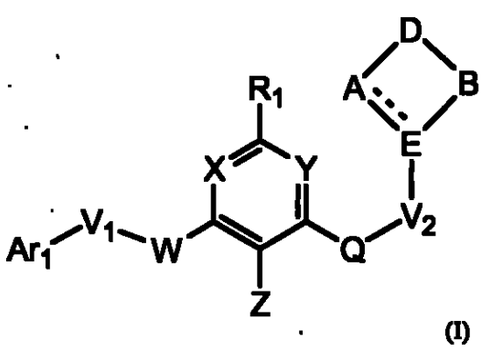
Publicado:
- *con reporte de búsqueda internacional*

(48) Fecha de publicación de esta versión corregida:
7 de abril de 2005

(15) Información acerca de la Corrección;
ver Gaceta PCT No.14/2005 de 7 de abril de 2005, 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 ARILO Y HETEROARILO TRISUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y DE LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON LOS MISMOS



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a ciertos derivados arilo y heteroarilo trisustituidos de Fórmula (I) que son moduladores del metabolismo Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de desordenes metabólicos y complicaciones de los mismos tales como diabetes y obesidad.

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 January 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/007647 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 239/52, A61K 31/506, 31/5377, 31/505, A61P 3/10

(21) International Application Number: PCT/US2004/022327

(22) International Filing Date: 9 July 2004 (09.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/486,728 11 July 2003 (11.07.2003) US
60/487,370 14 July 2003 (14.07.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ARENA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121 (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). XIONG, Yifeng [US/US]; 4711 Caminito Era, San Diego, CA 92130 (US). SHIN, Young-Jun [KR/US]; 11752 Westview Parkway, #3, San Diego, CA 92126 (US). REN, Albert, S. [CN/US]; 4266 Corte de Sausilito, San Diego, CA 92130 (US). CALDERON, Imelda [MX/US]; 10971 Caminito Arcada, San Diego, CA 92131 (US). CHOI, Jin, Sun, Karoline [US/US]; 11120 Caminito Alamo, San Diego, CA 92126 (US). FIORAVANTI, Beatriz [BR/US]; 8540 Costa Verde Blvd., #4344, San Diego, CA 92122 (US). LEHMANN, Juerg [CH/US]; 9710 Mesa Springs Way #7, San Diego, CA 92126 (US). BRUCE, Marc, A. [US/US]; 662 Corte Raquel, San Marcos, CA 92069 (US).

(74) Agent: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (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, NA, 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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

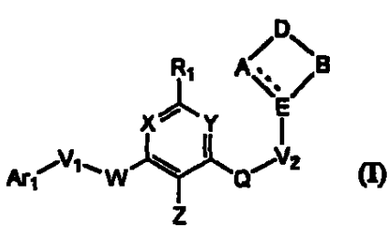
Published:
— *with international search report*

(48) Date of publication of this corrected version:
7 April 2005

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 14/2005 of 7 April 2005, Section II

[Continued on next page]

(54) Title: TRISUBSTITUTED ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to certain trisubstituted aryl and heteroaryl derivatives of Formula (I) 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.

WO 2005/007647 A1

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.

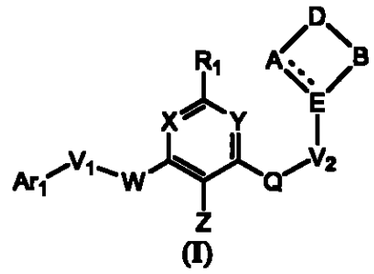
CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

41

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal, hidrato o solvato o N-óxido del mismo;

en la cual:

A y B son cada uno alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

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

E es N, C o CR_4;

\--- es un enlace único cuando E es N o CR_4, o un enlace doble cuando E es C;

V_1 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-3}, etinileno y heteroalquileno C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_1 es un enlace;

V_2 es cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_2 es un enlace;

W es NR_5, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o W está ausente;

Q es NR_6, O, S, S(O) o $S(O)_2$;

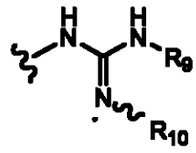
42

X es N o CR_7;

Y es N o CR_8;

Z está seleccionado grupo que consiste en 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}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiourello C_{1-4}, alquilurello C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-2}, dialquilamino C_{2-4}, carbamimidoilo, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, diacilamino C_{4-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, dialquilsulfonilamino C_{2-6}, 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, hidroxicarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, donde alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilurello 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, y donde dicho alquilo C_{1-7} está opcionalmente sustituido con amino; o

Z es un grupo de Fórmula (A):



(A)

en la cual:

R_9 es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y

R_{10} es H, nitro o nitrilo;

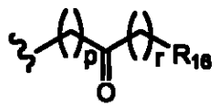
Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste acilo C_{1-5},

45

43

acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, alquilureílo C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, 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, fenilo, y fosfonooxi, donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{11} es un grupo de Fórmula (B):



(B)

en la cual:

46

44

"p" y "r" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y R_{16} 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_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en 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_{3-7}, 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 seleccionados del grupo que consiste en R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15} conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que está fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno;

R_1, R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, 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}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, 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} e hidroxilo;

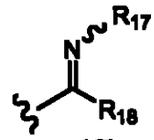
R_2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4},

45

alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo 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 donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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, alquilamino C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):

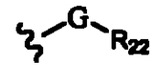


(C)

en la cual:

R_{17} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{19}; y R_{18} es F, Cl, Br, CN o $NR_{20}R_{21}$; donde R_{19} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo; o

R_2 es un grupo de Fórmula (D):



(D)

en la cual:

48

46

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{23}-, -C(O)O-, -OC(O)NR_{23}-, -NR_{23}C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{23}-,

-C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{23}R_{24}$-, -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$- cuando D es CR_2R_3, o

ii) -$CR_{23}R_{24}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{23}R_{24}$C(O)NR_{25}-, -C(O)NR_{23}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{23}-, -C(S)O-, -$CR_{23}R_{24}$-, -$S(O)_2$-, o un enlace cuando D es NR_2,

donde R_{23}, R_{24} y R_{25} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{22} es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltiouretlo 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltiouretlo 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;

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

R_4, R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, donde dicho alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo.

47

47

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es N.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Y es N.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X e Y ambos son N.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual ___ es un solo enlace.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W es NH.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W es O.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Q es NR_6.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual R_6 es alquilo. C_{1-8}.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual R_6 es cicloalquilo C_{3-7}.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual R_6 es H.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Q es O.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Q es S.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual tanto A como B son $-CH_2-$.

48

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual tanto A como B son $-CH_2CH_2-$.

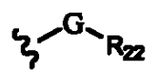
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual V_2 es un enlace.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual V_2 es un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual V_1 es un enlace.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual D es $N-R_2$.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es un grupo de Fórmula (D):



(D)

en la cual:

G es $-CR_{23}R_{24}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{23}-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-S(O)_2-$, o un enlace; donde R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y

R_{22} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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},

49

alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, 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}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo 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.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7},

52

50

dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, y halógeno.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo, C_{3-7} dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7} y fenoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

51

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CH_2R_{22}$, o $-R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CH_2R_{22}$, o $-R_{22}$, y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} y hidroxilo.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-S(O)_2R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-S(O)_2R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8} o heteroarilo y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 alquilo C_{1-7}.

52

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ y en el cual R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y
R_{22} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ y donde R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y
R_{22} es fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, ciano, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo y fenilo.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$ y donde R_{23}, R_{24} y R_{25} son cada una independientemente H o alquilo C_{1-6};
R_{22} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes

55

53

seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R_2 es $-CH_2C(O)NHR_{22}$ y donde R_{22} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, haloalquilo C_{1-4}, y halógeno.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6},
alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilocarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y
R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsufonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

56

54

37. El conpuestó de acuerdo con la reivindicación 36 Ar_1 es arilo.

38. El conpuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el cual es heteroarilo.

39. El conpuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6} alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcinalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

40. El conpuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15};

55

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxaida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada una opcionalmente sustituida con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada una independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

41. El conpuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4},

50

56

alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico- carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, y halógeno.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8},

52

alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, y hetericiclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi; y

R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquiamino C_{2-6}, y halógeno.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

60

58

R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Z está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico e hidroxicarbamimidoilo, donde alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, haloalquilsufinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde dicho alquilo C_{1-7} está opcionalmente sustituido con amino.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Z está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico, e hidroxicarbamimidoilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH_2NH_2$.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Z está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, C≡CH, $NHS(O)_2CH_3$, amino, carbamimidoilo, ciano, ciclopropilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 5-aminometilo-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, y hidroxicarbamimidoilo.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual:

A y B son cada uno independientemente $-CH_2CH_2-$ or $-CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 es un enlace;

61

59

V_2 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o un enlace;

W y Q son cada uno independientemente NH o O;

X y Y son cada uno independientemente N o CH, con la condición de que si cualquiera de X o Y es CH, entonces elotro es N;

Z está seleccionado del grupo que consiste en nitro, acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico, y hidroxicarbamimidoilo donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH_2NH_2$;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-CH_2R_{22}$, $-R_{22}$, $-S(O)_2R_{22}$, $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$, o
$-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$, donde R_{22} es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilol, heteroarilo, o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico; y R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6};

Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4},

60

alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada una opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W y Q son cada uno independientemente NH u O;

X e Y son ambos N;

Z está seleccionado del grupo que consiste nitro,

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W es NH;

Q es O;

X e Y son ambos N;

Z es nitro, ciano, $C(O)CH_3$, amino, CH_3, CH_2CH_3, o C≡CH;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, o $-S(O)_2R_{22}$ en el cual R_{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7},

68

61

dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico;

Ar_1 es fenilo, 3-piridilo, o 2-piridilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15},

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8},
alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} son cada uno independientemente CH_3, o F.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es N-R_2;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W y Q son ambos O;

X e Y son ambos N;

62

Z está seleccionado del grupo que consiste en CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo, o C≡CH;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, $-CH_2C(O)R_{22}$, o $-CH_2C(O)NHR_{22}$, donde R_{22} es alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenilo, y fenoxi, donde dicho alquilo C_{1-7}, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico;

Ar_1 es fenilo, 2-piridilo, o 3-piridilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15},

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6},
alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, heteroarilo, hidroxilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, y halógeno.

53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 52, en el cual R_2 está seleccionado del grupo que consiste en metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *iso*-butoxicarbonilo, y *n*-pentiloxicarbonilo.

65

63

54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 52, en el cual R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en sulfamoilo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, metansulfonilo, etansulfonilo, propano-1-sulfonilo, hidroximetilo; 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; 4-hidroxi-butilo; fosfonooximetilo; 2-fosfonooxi-etilo; 3-fosfonooxi-propilo; y 4-fosfonooxi-butilo.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-metilsulfanilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

[6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

[6-(1-ciclopropilmetilo-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster 2-isopropilo-5-metilo-ciclohexílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona;

(2-cloro-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[6-(1-metansulfonilo-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amina;

86

64

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{5-nitro-6-[1-(propano-1-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[1-(Butano-1-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{5-nitro-6-[1-(tiofeno-2-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{6-[1-(1-metilo-1H-imidazol-4-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-ciano-6-(3-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-acetil-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-amino-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster etílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isobutílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-[1-(3,3-dimetil-2-oxo-butilo)-piperidin-4-iloxi]-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

64

65

4-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-6-[1-(piridina-3-carbonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-(1-Formil-piperidin-4-iloxi)-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo y

4-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-6-[1-(piridina-2-carbonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

{6-[1-(3,3-dimetil-butilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{6-[1-(3-metilo-butilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

éster etílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

{6-[1-(2-Etoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

66

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-{2-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico y

éster terc-butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico;

N-(4-Metansulfonilo-fenilo)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidina-4,6-diamina;

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona y

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenilamino)-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-ilamino}-3-flúor-benzonitrilo;

67

{5-etinilo-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2--sulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-flúor-etil)-2-metilo-piridin-3-ilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{2-[4-flúor-6-(2-isopropoxi-etil)-piridin-3-ilamino]-3-metilo-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[2-flúor-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-propionil-sulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,3-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster isobutílico de ácido 4-[5-Acetil-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-[4-(1-bencil-azetidin-3-iloxi)-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

70

68

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-propilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-flúor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etansulfonilo)-2-flúor-fenilamino]-3-oxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-flúor-4-(4-metilo-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-flúor-4-(3-metilo-butiloamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-flúor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-dimetilamino-2-flúor-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-flúor-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-[2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

69

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-propoxi-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-propilamino-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etilamino)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-metansulfonilo-etil)-metilo-amino]-fenilamino}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Bromo-2,5-diflúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2,5-diflúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metilo-piridin-3-ilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(2-metilo-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilo)-{6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-il}-amina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-propoxi-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

70

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-4-metilo-piridin-3-ilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-(N-hidroxicarbamimidoilo)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Carbamimidoilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(4-metilo-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-2-metilo-piridin-3-ilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-4-metilo-piridin-3-ilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico éster isopropílico de ácido;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etilsulfamoil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(N-hidroxicarbamimidoilo)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoil-2,5-diflúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilo)-(2-metoxi-etil)-amino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamimidoilo-2,5-difluór-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-flúor-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-butan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[2-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-3-metilo-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-4-flúor-piridin-3-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-[5-Amino-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:

éster terc-butílico de ácido 4-({[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-il]-isopropilo-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

72

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-metoxi-propilo)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(5-isopropoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Ciclopropoxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(piridina-2-carbonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metansulfonilamino-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-metoxi-6'-metilo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-propan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-etanona;

N-(4-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida

N-(3-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida;

N-(3,5-Dicloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-trifluormetil-fenilo)-acetamida

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-fenilo-acetamida;

73

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-isopropilo-fenilo)-acetamida;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-metoxi-fenilo)-acetamida;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(3-trifluormetil-fenilo)-acetamida;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(3-metoxi-propano-1-sulfonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-metilo-6-[2-metilo-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tiofeno-2-carbonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{6-[(2-Isopropoxi-etil)-metilo-amino]-2-metilo-piridin-3-iloxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etansulfonilo)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etansulfonilo)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Amino-2-metilo-piridin-3-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(3-metilo-butilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

1-(3,4-Dicloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(3-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-3-il-etanona;

74

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-fenilo-etanona;

1-(2,4-Dimetoxi-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(4-metilo-penti)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-isopropoxi-propan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-isopropoxi-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-propan-1-ona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(5-metilo-hexil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

ácido 3-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propano-1-sulfónico

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-(1-pentil-piperidin-4-iloxi)-pirimidina;

4-(1-Butilo-piperidin-4-iloxi)-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidina;

ácido 4-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-ciclohexancarboxílico;

1-(4-Dietilamino-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(2-metilo-4-fenilo-furan-3-il)-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-metilo-pirimidina;

77

75

ácido 4-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butírico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metilo-pentan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metilo-hexan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-6-metilo-heptan-2-ona;

ácido 5-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-pentanoico;

5-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-pentanonitrilo;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-piridin-2-il-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-4-il-etanona;

ácido 2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-ilmetil}-acrílico;

1-[1,4]Dioxan-2-il-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-p-tolil-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metoxi-fenilo)-etanona;

76

1-(2-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

3-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo;

1-(2,4-dimetil-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(4-cloro-3-metilo-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(4-Difluormetoxi-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-fenilo-tiofen-2-il)-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona;

éster etílico de ácido {4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acético;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(4-metoxi-ciclohexilo)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isobutoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Ciclopropoxi-etoxi)-2-flúor-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-flúor-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(3-metoxi-propoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

77

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-terc-Butoxi-etoxi)-2-flúor-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-sulfo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-trifluormetoxi-fenoxi)-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-trifluormetoxi-fenoxi)-5-prop-1-inil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(6-metoxi-4-metilo-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[6-(2-isopropoxi-etil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenoxi)-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-piridin-2-il-propan-1-ona;

4-{5-etinilo-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-3-flúor-benzonitrilo;

5-etinilo-4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

4-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-etinilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidina;

80

78

4-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidina;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(3-metilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilamino-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido *cis*-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-carbámico;

éster isopropílico de ácido *trans*-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-carbámico;

N-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-3-metilo-butiramida;

N-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-isobutiramida;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-flúor-6-(2-metansulfonilo-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciclopropilo-6-[2,5-diflúor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(5-Ciclopropilo-6-{2,5-diflúor-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-flúor-etil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{2-[2,5-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-3-metilo-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

81

79

éster isopropílico de ácido (R)-4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido (S)-4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido (R)-4-(5-etinilo-6-{2-flúor-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido (S)-4-(2-{2-flúor-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-3-metilo-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-flúor-6-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[4-flúor-6-(2-metansulfonilo-etil)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{2-[2,5-diflúor-4-(2-isopropoxi-etil)-fenoxi]-3-metilo-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-propionil-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2--sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2--sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,3-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(2-{2-flúor-4-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-3-metilo-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(3-flúor-1-oxi-piridin-4-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(5'-metoxi-6-metilo-[2,2']bipiridinil-5-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

80

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[2-flúor-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2,5-diflúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2,5-diflúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable del mismo.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-metanona;

(6-Amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etil-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(2-metilo-6-pentil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-flúor-fenilo)-etanona;

83

81

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetoxi-fenilo)-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etansulfonilo)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(5-Iodo-piridin-2-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[N-(2-isopropoxi-etil)-carbamimidoilo]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carboxi-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-(4-Bromo-2-flúor-fenoxi)-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(5-Metansulfonilo-piridin-2-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciclopropilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Metansulfonilo-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

ácido 4-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-butírico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluormetil-fenilo)-etanona;

84

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilsulfanil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-(2,5-Dimetoxi-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metilo-piridin-3-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-flúor-fenilo)-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetil-fenilo)-etanona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metansulfonilo-fenilo)-etanona;

1-(4-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

4-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo;

1-(3,4-diflúor-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

83

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,4-diflúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metilo-pentan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metilo-hexan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Bromo-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(metoxi-metilo-carbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-(5-Aminometil-4,5-dihydro-oxazol-2-il)-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(3-Metansulfonilo-pirrolidin-1-il)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

86

84

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Benzilamino-2-metilo-piridin-3-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etilamino)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{6-[(2-Metansulfonilo-etil)-metilo-amino]-2-metilo-piridin-3-iloxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-hidroxicarbamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(4-isopropilo-piperazine-1-carbonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carboximetil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Dimetilcarbamoilmetil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-sulfamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-propionil-sulfamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Bromo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(2-metansulfonilo-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoilmetil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-{[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

C-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-C-(4-flúor-fenilo)-metilenamina;

3-terc-Butoxi-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

2-Etoxi-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona;;

(S)-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-2-metilamino-butan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

(R)-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-2-metilamino-butan-1-ona;

(S)-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-butan-1-ona;

(R)-N-(1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonilo}-2-metilo-propilo)-acetamida;

(S)-N-(1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonilo}-2-metilo-propilo)-acetamida;

(R)-N-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metilo-2-oxo-etil)-acetamida;

(S)-N-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metilo-2-oxo-etil)-acetamida;

éster (S)-tetrahidro-furan-3-ílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster (R)-tetrahidro-furan-3-ílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Amino-4-etansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido (1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonilo}-2-metilo-propilo)-carbámico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

3-Amino-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metilo-pentan-1-ona;

2-Amino-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-butan-1-ona;

87

éster isopropílico de ácido 4-[6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 4-({Ciclopropilo-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-({Ciclopropilo-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-({[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-isopropilo-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-({Ciclopropilmetil-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

65. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 y un portador farmacéuticamente aceptable.

66. Un método para el tratamiento del desorden relacionado con el metabolismo en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo

90

que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o una composición farmacéutica de la reivindicación 65.

67. El método de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo está seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo II.

69. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia.

70. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia.

71. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia.

72. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo II.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia.

74. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es el síndrome X.

89

75. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 a 74, en el cual dicho individuo es un mamífero.

76. El método de acuerdo con la reivindicación 75, en el cual dicho mamífero es un ser humano.

77. Un método para disminuir la ingestión de alimento de un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o una composición farmacéutica de la reivindicación 65.

78. Un método para inducir saciedad en un individuo que comprende medicar a dicho individuo que lo necesita en la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o una composición farmacéutica de la reivindicación 65.

79. Un método para controlar o disminuir el aumento de peso del individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o una composición farmacéutica de la reivindicación 65.

80. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 79, en el cual dicho individuo es a mamífero.

81. El método de acuerdo con la reivindicación 80, en el cual dicho mamífero es un ser humano.

82. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en el cual dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45.

90

83. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en el cual dicho ser humano ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45.

84. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en el cual dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45.

85. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en el cual dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

86. Un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64.

87. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 86, en el cual dicho compuesto es un agonista.

88. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 86 u 87, donde dicho modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento del desorden relacionado con el metabolismo.

89. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 88, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo está seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

93

91

90. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo II.

91. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es resistencia a la insulina.

92. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia.

93. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia.

94. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia.

95. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo II.

96. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia.

97. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo es el síndrome X.

92

98. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 86 a 97 donde dicho individuo es un mamífero.

99. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 98, en el cual dicho mamífero es un ser humano.

100. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 86 u 87, donde dicha modulación del receptor **RUP3** reduce la ingestión de comida de dicho individuo.

101. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 86 u 87, donde dicha modulación del receptor **RUP3** induce saciedad en dicho individuo.

102. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 86 u 87, donde dicha modulación del receptor **RUP3** controla o reduce el aumento de peso de dicho individuo.

103. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 100 a 102, donde dicho individuo es un mamífero.

104. El método para modular el receptor **RUP3** de acuerdo con la reivindicación 103, en el cual dicho mamífero es un ser humano.

105. El método de acuerdo con la reivindicación 104, en el cual dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45.

106. El método de acuerdo con la reivindicación 104, en el cual dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45.

95

93

107. El método de acuerdo con la reivindicación 104, en el cual dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45.

108. El método de acuerdo con la reivindicación 104, en el cual dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

109. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para la producción de un medicamento para ser usado en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

110. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 109, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo está seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

111. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para la producción de un medicamento para usarlo en la disminución de la ingestión de comida en un individuo.

112. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para la producción de un medicamento para ser usado para inducir saciedad en un individuo.

113. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para la producción de un medicamento para ser usado en el control o disminución del aumento de peso en un individuo.

96

94

114. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 111 a 113, donde dicho individuo es un mamífero.

115. El uso de acuerdo con la reivindicación 114, donde dicho mamífero es un ser humano.

116. El uso de acuerdo con la reivindicación 115, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45.

117. El uso de acuerdo con la reivindicación 115, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45.

118. El uso de acuerdo con la reivindicación 115, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45.

119. El uso de acuerdo con la reivindicación 115, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

120. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para ser usado en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

121. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para ser usado en un método de profilaxis o tratamiento del desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.

95

122. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para ser usado en un método para disminuir la ingestión de alimento del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.

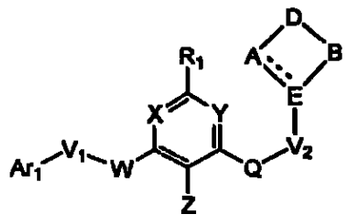
123. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para ser usado en un método para inducir saciedad del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.

124. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 para ser usado en un método para controlar o disminuir el aumento de peso de un cuerpo humano o de animal mediante terapia.

125. El método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar por lo menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 y un portador farmacéuticamente aceptable.

We claim:

1. A compound of Formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate, or N-oxide thereof;

wherein:

A and B are each independently C_{1-3} alkylene optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy, carboxy, cyano, C_{1-3} haloalkyl and halogen;

D is O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_2R_3 or N-R_2;

E is N, C or CR_4;

--- is a single bond when E is N or CR_4, or a double bond when E is C;

V_1 is selected from the group consisting of C_{1-3} alkylene, ethynylene and C_{1-2} heteroalkylene optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy, carboxy, cyano, C_{1-3} haloalkyl and halogen; or V_1 is a bond;

V_2 is C_{3-6} cycloalkylene or C_{1-3} alkylene wherein each are optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkoxy, carboxy, cyano, C_{1-3} haloalkyl and halogen; or V_2 is a bond;

W is NR_5, O, S, S(O) or $S(O)_2$; or W is absent;

Q is NR_6, O, S, S(O) or $S(O)_2$;

X is N or CR_7;

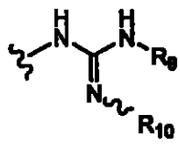
Y is N or CR_8;

Z is selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, C_{1-2} alkylamino, C_{2-4} dialkylamino, carbamimidoyl, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-8} diacylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylthiocarboxamide, C_{2-6} dialkylsulfonamide, C_{2-6} dialkylsulfonylamino, formyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylcarboxamide, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio, halogen, aryl, heterocyclic, heteroaryl, hydroxyl, hydroxycarbamimidoyl, hydroxylamino, nitro and tetrazolyl, wherein C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and heterocyclic are each optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 groups selected

99

from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylureyl, amino, C_{1-2} alkylamino, C_{2-4} dialkylamino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, formyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio, halogen, hydroxyl, hydroxylamino and nitro, and wherein said C_{1-7} alkyl is optionally substituted with amino; or

Z is a group of Formula (A):



(A)

wherein:

R_9 is H, C_{1-6} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl; and

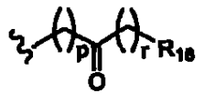
R_{10} is H, nitro or nitrile;

Ar_1 is aryl or heteroaryl each optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15}; wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-5} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, arylsulfonyl, carbamimidoyl, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyloxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylthiocarboxamide, guanidinyl, halogen, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclicsulfonyl, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, hydroxyl, nitro, C_{4-7} oxo-cycloalkyl, phenoxy, phenyl, sulfonamide, sulfonic acid, and thiol, and wherein C_{1-5} acyl, C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, arylsulfonyl, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, phenoxy and phenyl are optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylureyl, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyloxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, halogen, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, nitro, phenyl, and phosphonooxy, wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; or

400

98

R_{11} is a group of Formula (B):



(B)

wherein:

"p" and "r" are each independently 0, 1, 2 or 3; and R_{16} is H, C_{1-5} acyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} dialkylcarboxamide, halogen, heteroaryl or phenyl, and wherein the heteroaryl or phenyl optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} dialkylamino, halogen, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl and hydroxyl; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylureyl, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} dialkylcarboxamide, halogen, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio, hydroxyl and nitro; or

two adjacent groups selected from the group consisting of R_{12}, R_{13}, R_{14} and R_{15} together with the atoms to which they are attached form a 5-, 6- or 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocyclic group fused with Ar_1, wherein the 5-, 6- or 7-membered group is optionally substituted with halogen;

R_1, R_7 and R_8 are each independently selected from the group consisting of H, C_{1-5} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylureyl, amino, C_{1-4} alkylamino, C_{2-8} dialkylamino, carboxamide, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylsulfonamide, halogen, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio and hydroxyl;

R_2 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, amino, aryl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-6}-cycloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl and hydroxyl; and wherein C_{1-6} alkyl, aryl or heteroaryl optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-6} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-6}-cycloalkyl, C_{3-6}-cycloalkyl-C_{1-3}-heteroalkylene, C_{2-8} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylthiocarboxamide, C_{2-6} dialkylsulfonamide, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4}

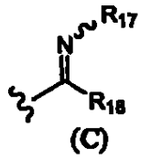
101

99

haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylthio, halogen, heterocyclic, hydroxyl, hydroxylamino and nitro; or

R_2 is -Ar_2-Ar_3 wherein Ar_2 and Ar_3 are each independently aryl or heteroaryl optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of H, C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, C_{1-4} alkylamino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-6}-cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, hydroxyl and nitro; or

R_2 is a group of Formula (C):

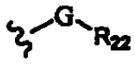


(C)

wherein:

R_{17} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, heteroaryl or OR_{19}; and R_{18} is F, Cl, Br, CN or $NR_{20}R_{21}$; where R_{19} is H, C_{1-6} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl, and R_{20} and R_{21} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl or heteroaryl; or

R_2 is a group of Formula (D):



(D)

wherein:

G is:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{23}-, -C(O)O-, -OC(O)NR_{23}-, -NR_{23}C(O)O-, -OC(O) -, -C(S)-, -C(S)NR_{23}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{23}R_{24}$-, -O-, -S-, -S(O)- or -$S(O)_2$- when D is CR_5R_5, or

ii) -$CR_{23}R_{24}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{23}R_{24}$C(O)NR_{25}-, -C(O)NR_{23}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{23}-, -C(S)O-, -$CR_{23}R_{24}$-, -$S(O)_2$-, or a bond when D is NR_5,

wherein R_{23}, R_{24} and R_{25} are each independently H or C_{1-6} alkyl; and R_{22} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylthiocarboxamide, C_{2-6} dialkylsulfonamide, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylthio,

102

halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, hydroxylamino, nitro, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, heteroaryl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylthiocarboxamide, C_{2-6} dialkylsulfonamide, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylthio, halogen, heterocyclic, hydroxyl, hydroxylamino, and nitro;

R_3 is H, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkoxy or hydroxyl; and

R_4, R_5 and R_6 are each independently H, C_{1-8} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl, wherein said C_{1-8} alkyl is optionally substituted with C_{1-4} alkoxy, C_{3-7} cycloalkyl, or heteroaryl.

2. The compound according to claim 1 wherein X is N.

3. The compound according to claim 1 wherein Y is N.

4. The compound according to claim 1 wherein X and Y or both N.

5. The compound according to claim 1 wherein --- is a single bond.

6. The compound according to claim 1 wherein W is NH.

7. The compound according to claim 1 wherein W is O.

8. The compound according to claim 1 wherein Q is NR_4.

9. The compound according to claim 5 wherein R_6 is C_{1-8} alkyl.

10. The compound according to claim 5 wherein R_6 is C_{3-7} cycloalkyl.

11. The compound according to claim 5 wherein R_6 is H.

12. The compound according to claim 1 wherein Q is O.

13. The compound according to claim 1 wherein Q is S.

14. The compound according to claim 1 wherein both A and B are $-CH_2-$.

15. The compound according to claim 1 wherein A is $-CH_2CH_2-$ and B is $-CH_2-$.

16. The compound according to claim 1 wherein both A and B are $-CH_2CH_2-$.

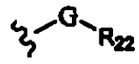
17. The compound according to claim 1 wherein V_2 is a bond.

18. The compound according to claim 1 wherein V_2 is a $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$ group.

19. The compound according to claim 1 wherein V_1 is a bond.

20. The compound according to claim 1 wherein D is N-R_3.

21. The compound according to claim 1 wherein R_2 is a group of Formula (D):



(D)

wherein:

G is $-CR_{23}R_{24}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{23}-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-S(O)_2-$, or a bond; wherein R_{23} and R_{24} are each independently H or C_{1-6} alkyl; and

R_{22} is H, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylthiocarboxamide, C_{2-6} dialkylsulfonamide, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylthio, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, hydroxylamino, nitro, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylthiocarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6}

104

dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, C_{2-6} dialkylthiocarboxamide, C_{2-6} dialkylsulfonamide, C_{1-4} alkylthioureyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylthio, halogen, heterocyclic, hydroxyl, hydroxylamino, and nitro.

22. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-C(O)OR_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{1-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic.

23. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-C(O)OR_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid.

24. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-C(O)OR_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl wherein said C_{3-7} cycloalkyl is optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, carboxy, C_{2-8} dialkylamino, and halogen.

25. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-C(O)OR_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl

26. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-C(O)R_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic.

27. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-C(O)R_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, amino, carboxy, halogen, heteroaryl, hydroxyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl and phenoxy are optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic.

28. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-CH_2R_{22}$, or $-R_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-6} acyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic.

29. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-CH_2R_{22}$, or $-R_{22}$, and R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or heteroaryl each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-6} acyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, and hydroxyl.

30. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-S(O)_2R_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic.

31. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-S(O)_2R_{22}$ and R_{22} is C_{1-8} alkyl, or heteroaryl and said heteroaryl is optionally substituted with 1 to 5 C_{1-7} alkyl.

32. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ and wherein R_{23} and R_{24} are each independently H or C_{1-8} alkyl; and

R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{2-6} alkenyl, C_{1-4}

alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic.

33. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ and wherein R_{23} and R_{24} are each independently H or C_{1-8} alkyl; and

R_{22} is phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, cyano, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, and phenyl.

34. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$ and wherein R_{23}, R_{24} and R_{25} are each independently H or C_{1-8} alkyl; and

R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic.

35. The compound according to claim 1 wherein R_2 is $-CH_2C(O)NHR_{22}$ and wherein R_{22} is phenyl optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, and halogen.

36. The compound according to claim 1 wherein Ar_1 is aryl or heteroaryl each optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, and sulfonamide, and wherein C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonamide, alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy,

C_{3-7} cycloalkyloxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, cyano, C_{2-6} dialkylamino, and halogen.

37. The compound according to claim 36 wherein Ar_1 is aryl.

38. The compound according to claim 36 wherein Ar_1 is heteroaryl.

39. The compound according to claim 1 wherein Ar_1 is phenyl optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, and sulfonamide, and wherein C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, C_{3-7} cycloalkyloxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, cyano, C_{2-6} dialkylamino, and halogen.

40. The compound according to claim 1 wherein Ar_1 is phenyl optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide,

C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, and sulfonamide, and wherein C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, cyano, C_{2-6} dialkylamino, and halogen.

41. The compound according to claim 1 wherein Ar_1 is phenyl optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, and sulfonamide, and wherein C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, C_{2-6} dialkylamino; C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-8} alkyl, and halogen.

42. The compound according to claim 1 wherein Ar_1 is pyridyl optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, and R_{14};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, and sulfonamide, and wherein C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonamide, alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, C_{3-7} cycloalkyloxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, and R_{14} are each independently selected form the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, cyano, C_{2-6} dialkylamino, and halogen.

43. The compound according to claim 1 wherein Ar_1 is pyridyl optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, and R_{14};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, and sulfonamide, and wherein C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{2-6} dialkylamino, and heterocyclic are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{3-7} cycloalkyloxy, heteroaryl, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy; and

R_{12}, R_{13}, and R_{14} are each independently selected form the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, cyano, C_{2-6} dialkylamino, and halogen.

44. The compound according to claim 1 wherein Ar_1 is pyridyl optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, and R_{14};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, and sulfonamide, and wherein C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-}

110

$_4$ alkylamino, alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{2-6} dialkylamino, and heterocyclic are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{3-7} cycloalkyloxy, heteroaryl, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy; and

R_{12}, R_{13}, and R_{14} are each independently selected form the group consisting of C_{1-6} alkyl, and halogen.

45. The compound according to claim 1 wherein Z is selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, amino, carbamimidoyl, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclic, and hydroxycarbamimidoyl, wherein C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and heterocyclic are each optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 groups selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylureyl, amino, C_{1-2} alkylamino, C_{2-4} dialkylamino, carbo-C_{1-4}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, formyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio, halogen, hydroxyl, hydroxylamino and nitro, and wherein said C_{1-7} alkyl is optionally substituted with amino.

46. The compound according to claim 1 wherein Z is selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, amino, carbamimidoyl, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclic, and hydroxycarbamimidoyl, wherein said heterocyclic is optionally substituted with a $-CH_2NH_2$ group.

47. The compound according to claim 1 wherein Z is selected from the group consisting of $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, C≡CH, $NHS(O)_2CH_3$, amino, carbamimidoyl, cyano, cyclopropyl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 5-aminomethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl, and hydroxycarbamimidoyl.

48. The compound according to claim 1 wherein:

A and B are each independently $-CH_2CH_2-$ or $-CH_2-$;

D is $N-R_1$;

V_1 is a bond;

V_2 is $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, or a bond;

W and Q are each independently NH or O;

X and Y are each independently N or CH, provided that if either X or Y is CH then the other is N;

Z is selected from the group consisting of nitro, C_{1-5} acyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, amino, carbamimidoyl, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, heterocyclic, and hydroxycarbamimidoyl, wherein said heterocyclic is optionally substituted with a $-CH_2NH_2$ group;

R_2 is $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-CH_2R_{22}$, $-R_{22}$, $-S(O)_2R_{22}$, $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$, or $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$, wherein R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic; and R_{23} and R_{24} are each independently H or C_{1-8} alkyl;

Ar_1 is aryl or heteroaryl each optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15}; wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, and sulfonamide, and wherein C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylsulfonamide, alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, C_{3-7} cycloalkyloxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxamide, cyano, C_{2-6} dialkylamino, and halogen.

49. The compound according to claim 1 wherein:

A and B are both $-CH_2CH_2-$;

D is N-R_2;

V_1 and V_2 are both a bond;

W and Q are each independently NH or O;

X and Y are both N;

Z is selected from the group consisting of nitro, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, C≡CH, $NHS(O)_2CH_3$, amino, carbamimidoyl, cyano, cyclopropyl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 5-aminomethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl, and hydroxycarbamimidoyl;

R_2 is $-C(O)OR_{22}$, wherein R_{22} is C_{1-8} alkyl, or C_{3-7} cycloalkyl each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, and hydroxyl;

Ar_1 is phenyl optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15};

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, and sulfonamide, and wherein C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-8} alkyl, and halogen.

50. The compound according to claim 1 wherein:

A and B are both $-CH_2CH_2-$;

D is N-R_3;

V_1 and V_2 are both a bond;

W is NH;

Q is O;

X and Y are both N;

Z is nitro, cyano, $C(O)CH_3$, amino, CH_3, CH_2CH_3, or C≡CH;

R_3 is $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, or $-S(O)_2R_{22}$ wherein R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-5} acyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl,

phenyl, phenoxy, and sulfonic acid, wherein said C_{1-7} alkyl, phenyl and phenoxy are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of amino, C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic;

Ar_1 is phenyl, 3-pyridyl, or 2-pyridyl each optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15},

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, carboxamide, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, and sulfonamide, and wherein C_{1-4} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, carbamimidoyl, C_{2-6} dialkylamino, heterocyclic, heterocyclic-carbonyl, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide, C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, carboxy, C_{2-6} dialkylamino, C_{2-6} dialkylcarboxamide, heteroaryl, heterocyclic, hydroxyl, phenyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently CH_3, or F.

52. The compound according to claim 1 wherein:

A and B are both $-CH_2CH_2-$;

D is N-R_2;

V_1 and V_2 are both a bond;

W and Q are both O;

X and Y are both N;

Z is selected from the group consisting of CH_3, CH_2CH_3, cyclopropyl, or C≡CH;

R_2 is $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, $-CH_2C(O)R_{22}$, or $-CH_2C(O)NHR_{22}$, wherein R_{22} is C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, heteroaryl, or heterocyclic each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, amino, carboxy, cyano, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, halogen, heteroaryl, hydroxyl, phenyl, and phenoxy, wherein said C_{1-7} alkyl, is optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} haloalkoxy, and heterocyclic;

Ar_1 is phenyl, 2-pyridyl, or 3-pyridyl each optionally substituted with R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15},

wherein R_{11} is selected from the group consisting of C_{1-6} acylsulfonamide,

C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, amino, carbamimidoyl, carboxy, cyano, C_{2-6} dialkylamino, halogen, heterocyclic, heterocyclic-oxy, heterocyclic-carbonyl, heteroaryl, and sulfonamide, and wherein C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{2-6} dialkylamino, and heteroaryl are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, heteroaryl, hydroxyl, and phosphonooxy wherein said C_{1-7} alkyl and C_{1-4} alkylcarboxamide are each optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy and hydroxy; and

R_{12}, R_{13}, R_{14}, and R_{15} are each independently selected form the group consisting of C_{1-8} alkyl, and halogen.

53. The compound according to any one of claims 48 to 52 wherein R_8 is selected from the group consisting of methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *iso*-propoxycarbonyl, *n*-propoxycarbonyl, *n*-butoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, *iso*-butoxycarbonyl, and *n*-pentyloxycarbonyl.

54. The compound according to any one of claims 48 to 52 wherein R_{11} is selected from the group consisting of sulfamoyl, acetylsulfamoyl, propionylsulfamoyl, butyrylsulfamoyl, pentanoylsulfamoyl, methanesulfonyl, ethanesulfonyl, propane-1-sulfonyl, hydroxymethyl; 2-hydroxyethyl; 3-hydroxypropyl; 4-hydroxy-butyl; phosphonooxymethyl; 2-phosphonooxy-ethyl; 3-phosphonooxy-propyl; and 4-phosphonooxy-butyl.

55. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

3-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[5-Cyano-6-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[5-Cyano-6-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

[6-(1-Hexyl-piperidin-4-yloxy)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-(4-methanesulfonyl-phenyl)-amine;

[6-(1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yloxy)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-(4-methanesulfonyl-phenyl)-amine;

4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid 2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester;

{4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-pyridin-3-yl-methanone;

(2-Chloro-pyridin-3-yl)-{4-[6-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-methanone;

{4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-pyridin-2-yl-methanone;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-[6-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yloxy)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-amine;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-{5-nitro-6-[1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidin-4-yl}-amine;

{6-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-5-nitro-pyrimidin-4-yl}-(4-methanesulfonyl-phenyl)-amine;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-{5-nitro-6-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidin-4-yl}-amine;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-{6-[1-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-5-nitro-pyrimidin-4-yl}-amine;

{6-[1-(2,4-Dimethyl-thiazole-5-sulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-5-nitro-pyrimidin-4-yl}-(4-methanesulfonyl-phenyl)-amine;

4-[5-Cyano-6-(3-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[5-Cyano-6-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[6-(6-Methanesulfonyl-pyridin-3-ylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[5-Acetyl-6-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[5-Amino-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-[5-Cyano-6-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester;

4-[5-Cyano-6-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isobutyl ester;

4-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-6-[1-(tetrahydro-furan-2-carbonyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine-5-carbonitrile;

4-[1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-piperidin-4-yloxy]-6-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carbonitrile;

4-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-6-[1-(pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine-5-carbonitrile;

4-(1-Formyl-piperidin-4-yloxy)-6-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidine-5-carbonitrile and

4-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-6-[1-(pyridine-2-carbonyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine-5-carbonitrile;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

56. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-[5-nitro-6-(piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-4-yl]-amine;

1-{4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3,3-dimethyl-butan-1-one;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-[5-nitro-6-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-4-yl]-amine;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-[5-nitro-6-(1-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-4-yl]-amine;

{6-[1-(3,3-Dimethyl-butyl)-piperidin-4-yloxy]-5-nitro-pyrimidin-4-yl}-(4-methanesulfonyl-phenyl)-amine;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-{6-[1-(3-methyl-butyl)-piperidin-4-yloxy]-5-nitro-pyrimidin-4-yl}-amine;

(4-Methanesulfonyl-phenyl)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yloxy)-pyrimidin-4-yl]-amine;

4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester;

1-{4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3,3-dimethyl-butan-2-one;

{6-[1-(2-Ethoxy-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-5-nitro-pyrimidin-4-yl}-(4-methanesulfonyl-phenyl)-amine;

4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-{2-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

3-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and

3-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-yloxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

57. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-ylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

N-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-nitro-N'-piperidin-4-yl-pyrimidine-4,6-diamine;

1-{4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-ylamino]-piperidin-1-yl}-ethanone and

1-{4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin-4-ylamino]-piperidin-1-yl}-2,2-dimethyl-propan-1-one;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

58. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

4-[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenylamino)-5-ethynyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethynyl-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Ethynyl-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidin-4-ylamino}-3-fluoro-benzonitrile;

{5-Ethynyl-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidin-4-yl}-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-amine;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-sulfamoyl-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Fluoro-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[4-Fluoro-6-(2-isopropoxy-ethyl)-pyridin-3-ylamino]-3-methyl-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Ethynyl-6-[2-fluoro-4-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-propionylsulfamoyl-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-{6-[2,3-Difluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

59. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

4-[5-Acetyl-6-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isobutyl ester;

1-[4-(1-Benzyl-azetidin-3-yloxy)-6-(6-methanesulfonyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-5-yl]-ethanone;

4-[5-Cyano-6-(6-propylamino-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(2-fluoro-4-isopropylamino-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(2-fluoro-4-propylamino-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(2-fluoro-4-propoxy-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(6-propyl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyano-6-[4-(2-dimethylamino-ethylsulfanyl)-2-fluoro-phenylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyano-6-[4-(2-dimethylamino-ethanesulfonyl)-2-fluoro-phenylamino]-3-oxy-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyano-6-[2-fluoro-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyano-6-[2-fluoro-4-(3-methyl-butylamino)-phenylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(2-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyano-6-[4-(2-dimethylamino-ethylamino)-2-fluoro-phenylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(4-dimethylamino-2-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyano-6-[2-fluoro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-phenylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyano-6-[2-fluoro-4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-phenylamino]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyano-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2,5-Difluoro-4-propoxy-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-propylamino-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-phenylamino}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethylamino)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-phenylamino}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Bromo-2,5-difluoro-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Cyano-2,5-difluoro-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2,5-Difluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Chloro-2-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Methyl-6-(2-methyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-{6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yl}-amine;

4-[6-(2-Fluoro-4-propoxy-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethoxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-methoxy-ethoxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxy-ethoxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Chloro-4-methyl-pyridin-3-ylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Carbamimidoyl-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(tetrahydro-furan-2-ylmethoxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Methyl-6-(4-methyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methoxy-ethoxy)-2-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methoxy-ethoxy)-4-methyl-pyridin-3-ylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-methoxy-ethoxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxy-ethylsulfamoyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Carbamoyl-2,5-difluoro-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-(2-methoxy-ethyl)-amino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Carbamimidoyl-2,5-difluoro-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[4-(2-Ethoxy-ethoxy)-2-fluoro-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-butan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-pentan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-butan-1-one;

4-{6-[2-Fluoro-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenylamino]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[2-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-3-methyl-pyridin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Chloro-4-fluoro-pyridin-3-ylamino)-5-cyano-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-[5-Amino-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

60. The compound according to claim 1, of the formula:

4-({[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-yl]-isopropyl-amino}-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

61. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-6-[1-(3-methoxy-propyl)-piperidin-4-yloxy]-5-methyl-pyrimidine;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methoxy-propan-2-ol;

4-{6-[2-Fluoro-4-(5-isopropoxymethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(5-methoxy-pyridin-2-yl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Cyclopropoxy-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(pyridine-2-carbonyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methanesulfonylamino-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Methoxy-6'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-ethanone;

N-(4-Chloro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-acetamide;

N-(3-Chloro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-acetamide;

N-(3,5-Dichloro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-acetamide;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-N-phenyl-acetamide;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-N-(4-isopropyl-phenyl)-acetamide;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-N-(4-methoxy-phenyl)-acetamide;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide;

4-{6-[2-Fluoro-4-(3-methoxy-propane-1-sulfonyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Isopropoxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Methyl-6-[2-methyl-6-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-pyridin-3-yloxy]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(thiophene-2-carbonyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{6-[(2-Isopropoxy-ethyl)-methyl-amino]-2-methyl-pyridin-3-yloxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Isopropoxy-ethanesulfonyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Amino-2-methyl-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-6-[1-(3-methyl-butyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-morpholin-4-yl-ethanone;

1-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

1-(3-Chloro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-thiophen-3-yl-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-phenyl-ethanone;

1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-6-[1-(4-methyl-pentyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-isopropoxy-propan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-4-isopropoxy-butan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-hydroxy-propan-1-one;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(5-pyridin-2-yl-thiophen-2-yl)-ethanone;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-6-[1-(5-methyl-hexyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine;

3-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-oxo-propane-1-sulfonic acid

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-thiophen-2-yl-ethanone;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-6-(1-pentyl-piperidin-4-yloxy)-pyrimidine;

4-(1-Butyl-piperidin-4-yloxy)-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidine;

4-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-cyclohexanecarboxylic acid;

1-(4-Diethylamino-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(2-methyl-4-phenyl-furan-3-yl)-ethanone;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-6-(1-hexyl-piperidin-4-yloxy)-5-methyl-pyrimidine;

4-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-butyric acid;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-pentan-2-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-hexan-2-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-hexan-2-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-4-methyl-pentan-2-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-5-methyl-hexan-2-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-6-methyl-heptan-2-one;

5-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-4-oxo-pentanoic acid;

5-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-4-oxo-pentanenitrile;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-2-pyridin-2-yl-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-pyridin-4-yl-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-ylmethyl}-acrylic acid;

1-[1,4]Dioxan-2-yl-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

1-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxin-2-yl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-p-tolyl-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanone;

1-(2-Chloro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

3-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-acetyl)-benzonitrile;

1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

1-(4-Chloro-3-methyl-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

1-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-thiophen-2-yl-ethanone;

{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-acetic acid ethyl ester;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methoxy-propan-2-ol;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-6-[1-(4-methoxy-cyclohexyl)-piperidin-4-yloxy]-5-methyl-pyrimidine;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-hexan-1-one;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isobutoxy-ethoxy)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[4-(2-Cyclopropoxy-ethoxy)-2-fluoro-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[4-(2-Ethoxy-ethoxy)-2-fluoro-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(3-methoxy-propoxy)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[4-(2-tert-Butoxy-ethoxy)-2-fluoro-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-sulfo-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2,5-Difluoro-4-trifluoromethoxy-phenoxy)-5-ethynyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2,5-Difluoro-4-trifluoromethoxy-phenoxy)-5-prop-1-ynyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethynyl-6-(2-fluoro-4-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethynyl-6-(6-methoxy-4-methyl-pyridin-3-yloxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Ethynyl-6-[6-(2-isopropoxy-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenoxy)-5-ethynyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethynyl-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-4-yl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethynyl-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

1-{4-[5-Ethynyl-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-pyridin-2-yl-propan-1-one;

4-{5-Ethynyl-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidin-4-yloxy}-3-fluoro-benzonitrile;

5-Ethynyl-4-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine;

4-[1-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-5-ethynyl-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-pyrimidine;

4-[1-(3-Ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidine;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-6-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonylamino-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

cis-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-cyclohexyl}-carbamic acid isopropyl ester;

trans-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-cyclohexyl}-carbamic acid isopropyl ester;

N-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-cyclohexyl}-3-methyl-butyramide;

N-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-cyclohexyl}-isobutyramide;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[4-Fluoro-6-(2-methanesulfonyl-ethyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Cyclopropyl-6-[2,5-difluoro-4-(2-hydroxy-ethyl)-phenoxy]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(5-Cyclopropyl-6-{2,5-difluoro-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Fluoro-ethyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(1-hydroxy-cyclopropylmethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2,5-Difluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(R)-4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(S)-4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(R)-4-(5-Ethynyl-6-{2-fluoro-4-[2-(2-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(S)-4-(2-{2-Fluoro-4-[2-(2-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-3-methyl-pyridin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[4-Fluoro-6-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Ethynyl-6-[4-fluoro-6-(2-methanesulfonyl-ethyl)-pyridin-3-yloxy]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{2-[2,5-Difluoro-4-(2-isopropoxy-ethyl)-phenoxy]-3-methyl-pyridin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-propionylsulfamoyl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-sulfamoyl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-sulfamoyl-ethyl)-phenoxy]-5-ethynyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2,3-Difluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(2-{2-Fluoro-4-[2-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-phenoxy}-3-methyl-pyridin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(3-Fluoro-1-oxy-pyridin-4-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(5'-Methoxy-6-methyl-[2,2']bipyridinyl-5-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{5-Ethynyl-6-[2-fluoro-4-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-phenoxy]-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(3-methoxy-pyridin-2-yl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2,5-Difluoro-4-[2-(3-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-(6-{2,5-Difluoro-4-[2-(3-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenoxy}-5-ethynyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

62. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

4-[6-(2-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-[6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-methanone;

(6-Amino-pyridin-3-yl)-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-methanone;

4-[5-Ethyl-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Isopropoxy-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethylsulfanyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Methyl-6-(2-methyl-6-pentyl-pyridin-3-yloxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(3-fluoro-phenyl)-ethanone;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-6-[1-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-pyridin-2-yl-ethanone;

4-{6-[6-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-5-methyl-pyrimidine;

4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(5-Iodo-pyridin-2-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[N-(2-isopropoxy-ethyl)-carbamimidoyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Carboxy-2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(4-Bromo-2-fluoro-phenoxy)-6-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yloxy]-5-methyl-pyrimidine;

4-[6-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Hydroxy-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Cyclopropyl-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methanesulfonyl-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-4-oxo-butyric acid;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone;

4-{6-[6-(2-Methoxy-ethylsulfanyl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-pyridin-2-yl-ethanone;

4-[6-(6-Chloro-2-methyl-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3,3-dimethyl-butan-2-one;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-pyridin-3-yl-ethanone;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-butan-2-one;

4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-isopropoxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-(4-methanesulfonyl-phenyl)-ethanone;

1-(4-Chloro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

4-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-acetyl)-benzonitrile;

1-(3,4-Difluoro-phenyl)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxy-ethylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-butan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-pentan-1-one;

4-[6-(2,4-Difluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-butan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-4-methyl-pentan-1-one;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-5-methyl-hexan-1-one;

431

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Bromo-2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(methoxy-methyl-carbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methoxy-propan-1-one;

4-[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-(5-Aminomethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(2-Methoxy-ethylamino)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[6-(3-Methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(6-Benzylamino-2-methyl-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Carbamoyl-2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxy-ethylamino)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{6-[(2-Methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-2-methyl-pyridin-3-yloxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-hydroxycarbamoyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(4-isopropyl-piperazine-1-carbonyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

A32

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hydroxy-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Carboxymethyl-2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-sulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-propionylsulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Ethynyl-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-phosphonooxy-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[5-Bromo-6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(2-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Carbamoylmethyl-2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-{[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl}-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(2-Fluoro-3-sulfamoyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

C-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-C-(4-fluoro-phenyl)-methyleneamine;

3-tert-Butoxy-1-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-propan-1-one;

2-Ethoxy-1-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-ethanone;

{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-2-yl)-methanone;;

(S)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-2-methylamino-butan-1-one;

132

4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phenoxy}-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-[1,2,3]triazol-1-yl-ethyl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(R)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-2-methylamino-butan-1-one;

(S)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-hydroxy-butan-1-one;

(R)-N-(1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-acetamide;

(S)-N-(1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-acetamide;

(R)-N-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-acetamide;

(S)-N-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-2-oxo-ethyl)-acetamide;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid (S)-tetrahydro-furan-3-yl ester;

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid (R)-tetrahydro-furan-3-yl ester;

4-[6-(2-Amino-4-ethanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-[6-(4-Methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

(1-{4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carbonyl}-2-methyl-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester;

4-{6-[2-Fluoro-4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

3-Amino-1-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-4-methyl-pentan-1-one;

2-Amino-1-{4-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-butan-1-one;

1784

4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxy-ethoxy)-phenoxy]-5-methyl-pyrimidin-4-yloxy}-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-[5-Methyl-6-(4-sulfo-phenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

63. The compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the group consisting of:

4-({Cyclopropyl-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yl]-amino}-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

4-({Cyclopropyl-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yl]-amino}-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

4-({[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yl]-isopropyl-amino}-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester; and

4-({Cyclopropylmethyl-[6-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenoxy)-5-methyl-pyrimidin-4-yl]-amino}-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

64. The compound according to claim 1 of the formula:

4-[6-(2-Fluoro-4-methanesulfonyl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-ylsulfanyl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

65. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of claims 1 to 64 and a pharmaceutically acceptable carrier.

66. A method for treatment of a metabolic-related disorder in an individual comprising administering to said individual in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 64 or a pharmaceutical composition of claim 65.

67. The method according to claim 66 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia and syndrome X.

68. The method according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

135

69. The method according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is hyperglycemia.

70. The method according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is hyperlipidemia.

71. The method according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is hypertriglyceridemia.

72. The method according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is type I diabetes.

73. The method according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is dyslipidemia.

74. The method according to claim 67 wherein said metabolic-related disorder is syndrome X.

75. The method according to any one of claims 66 to 74 wherein said individual is a mammal.

76. The method according to claim 75 wherein said mammal is a human.

77. A method of decreasing food intake of an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 64 or a pharmaceutical composition of claim 65.

78. A method of inducing satiety in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 64 or a pharmaceutical composition of claim 65.

79. A method of controlling or decreasing weight gain of an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 64 or a pharmaceutical composition of claim 65.

80. The method according to any one of claims 77 to 79 wherein said individual is a mammal.

81. The method according to claim 80 wherein said mammal is a human.

82. The method according to claim 81 wherein said human has a body mass index of about 18.5 to about 45.

TB5

83. The method according to claim 81 wherein said human has a body mass index of about 25 to about 45.

84. The method according to claim 81 wherein said human has a body mass index of about 30 to about 45.

85. The method according to claim 81 wherein said human has a body mass index of about 35 to about 45.

86. A method of modulating a RUP3 receptor in an individual comprising contacting the receptor with a compound according to any one of claims 1 to 64.

87. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 86 wherein said compound is an agonist.

88. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 86 or 87 wherein said modulation of the RUP3 receptor is treatment of a metabolic-related disorder.

89. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 88 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia or syndrome X.

90. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is type II diabetes.

91. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is insulin resistance.

92. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is hyperglycemia.

93. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is hyperlipidemia.

94. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is hypertriglyceridemia.

137

95. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is type I diabetes.

96. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is dyslipidemia.

97. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 89 wherein said metabolic-related disorder is syndrome X.

98. The method of modulating the RUP3 receptor according to any one of claims 86 to 97 wherein said individual is a mammal.

99. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 98 wherein said mammal is a human.

100. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 86 or 87 wherein said modulation of the RUP3 receptor reduces food intake of said individual.

101. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 86 or 87 wherein said modulation of the RUP3 receptor induces satiety in said individual.

102. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 86 or 87 wherein said modulation of the RUP3 receptor controls or reduces weight gain of said individual.

103. The method of modulating the RUP3 receptor according to any one of claims 100 to 102 wherein said individual is a mammal.

104. The method of modulating the RUP3 receptor according to claim 103 wherein said mammal is a human.

105. The method according to claim 104 wherein said human has a body mass index of about 18.5 to about 45.

106. The method according to claim 104 wherein said human has a body mass index of about 25 to about 45.

137

107. The method according to claim 104 wherein said human has a body mass index of about 30 to about 45.

108. The method according to claim 104 wherein said human has a body mass index of about 35 to about 45.

109. Use of a compound according to any one of claims 1 to 64 for production of a medicament for use in treatment of a metabolic-related disorder.

110. The use of a compound according to claim 109 wherein said metabolic-related disorder is selected from the group consisting of type I diabetes, type II diabetes, inadequate glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia or syndrome X.

111. Use of a compound according to any one of claims 1 to 64 for production of a medicament for use in decreasing food intake in an individual.

112. Use of a compound according to any one of claims 1 to 64 for production of a medicament for use of inducing satiety in an individual.

113. Use of a compound according to any one of claims 1 to 64 for production of a medicament for use in controlling or decreasing weight gain in an individual.

114. The use according to any one of claims 111 to 113 wherein said individual is a mammal.

115. The use according to claim 114 wherein said mammal is a human.

116. The use according to claim 115 wherein said human has a body mass index of about 18.5 to about 45.

117. The use according to claim 115 wherein said human has a body mass index of about 25 to about 45.

118. The use according to claim 115 wherein said human has a body mass index of about 30 to about 45.

139

730

119. The use according to claim 115 wherein said human has a body mass index of about 35 to about 45.

120. A compound according to any one of claims 1 to 64 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

121. A compound according to any one of claims 1 to 64 for use in a method of prophylaxis or treatment of a metabolic-related disorder of the human or animal body by therapy.

122. A compound according to any one of claims 1 to 64 for use in a method of decreasing food intake of the human or animal body by therapy.

123. A compound according to any one of claims 1 to 64 for use in a method of inducing satiety of the human or animal body by therapy.

124. A compound according to any one of claims 1 to 64 for use in a method of controlling or decreasing weight gain of the human or animal body by therapy.

122. The method of producing a pharmaceutical composition comprising admixing at least one compound of any one of claims 1 to 64 and a pharmaceutically acceptable carrier.

1140

739

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 69. WO1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/US 2004/022327	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.07.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D239/52, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/505, A61P3/10		
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC. et al.		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

   a. ☐ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de _____ hojas, como sigue:

      ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del Reporte
☒	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 el Artículo 35(2) 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

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
10.02.2005	23.11.2005
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Helps, I Teléfono No. +49 89 2399-8209

141

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US 2004/022327

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este item.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma_____ , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propositos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-221 como se presentaron originalmente

Parte del listado de secuencias de la descripción, páginas

1-14 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-122 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas

1/4-4/4 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (especificar)
☐ cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)..

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (especificar)
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2004/022327

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido a la falta de suministro dentro del tiempo límite presentado para el requerimiento:

   ☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7(a)).

   ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7(b)).

2. ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Regla 64.1). Por consiguiente, para los fines de este reporte, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

   ☐ toda la solicitud internacional

   ☒ las reivindicaciones Nos. 66-108 (en parte)

   porque:

   ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

   ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

   ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

   ☒ no se ha establecido reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones 66-108 (en parte)

   ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

   la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

   ☐ no cumple con la norma

   la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

   ☐ no cumple con la norma

   ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

   ☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2004/022327

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	7, 9,10, 12-14,16, 18,22-35,38,42-44,48-64,68-74,77-108,111-119,122-124
	No: Reivindicaciones	1-6,8,11, 15,17,19-21,36,37,39-41,45-47,65-67,75,76,109,110,120,121,125
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-125
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-65, 109-125
	No: Reivindicaciones	66-108 ver anteriores

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

ver hoja separada

CASILLA No.VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma y los contenidos de la solicitud internacional han sido encontrados:

ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

V. CITAS Y EXPLICACIONES

Los siguientes documentos se citan en el presente Reporte:

WO-A-03 002544	(A)
US-A-5,948,786	(B)
WO-A-02 098864	(C)
US-A-6,414,002	(D)
Journal of Medicinal Chemistry, vol.41, p.3557-62 (1998)	(E)
WO-A-2004 076413	(F)
WO-A-2004 065380	(G)

El documento (A) divulga 2-(N-metil-N-(2,2-dimetilpropil)-amino)-4-pirrolidin-3-il-6-(2-metil-5-(metilaminocarbonil) fenilamino)-5-ciano-pirimidina (ver tabla, ejemplo 60). Este compuesto destruye novedad para la reivindicación 1 en donde W y Q son nitrógeno, V1 y V2 son enlaces, el Ar 1 es fenilo sustituido por metilo y metilaminocarbonilo, Z es CN y E-A-D-B forma de un anillo de pirrolidino, D es NR2, R2 es G-R22, G es un enlace y R22 es H. Debido a que Q, X, Y y W representan todos el NH en el ejemplo 60 de (A), y que el anillo pirrolidino es saturado, las reivindicaciones 2 a 6, 8 y 11 se consideran como sin novedad. La reivindicación 15 no es novedosa debido a que el anillo de pirrolidina en el ejemplo 60 de (A) corresponde a A cuando es CH2CH2 y B cuando es CH2. La reivindicación 17 no es novedosa por en el ejemplo 60 de (A) existe un enlace directo entre el grupo de pirrolidino y el grupo amino: La reivindicación 19 se hace no novedosa debido a que el grupo fenilo sustituido por metilaminocarbonilo se enlace con el grupo amino mediante enlace directo. Las reivindicaciones 20 y 21 se hacen no novedosas por cuanto el grupo NH en el anillo de pirrolidina es no sustituido (G es un enlace y R22 es H). Las reivindicaciones 36, 37, y 39-41 se hacen no novedosas por cuanto el ejemplo 60 de (A) corresponde al Ar1 en donde es un fenilo sustituido por CONHCH3 (R11) y por CH3 (R12). Las reivindicaciones 45 a 47 se hacen no novedosas por cuanto el ejemplo 60 de (A) se sustituye por un grupo CN en la posición 5, correspondiente a Z en la formula (I). Las reivindicaciones 65 a 67, 75, 76, 109-110 y 120-121 se hacen no novedosas por cuanto los compuestos de (A) se pueden utilizar entre otros aspectos para el tratamiento de la diabetes en pacientes humanos (consultar página 49, parágrafo 2).

Las reivindicaciones 1 a 6, 8, 11, 15, 17, 19, 20, 21, 36, 37, 39-41, 45-47, 65-67, 75, 76, 109, 110,

120-121 y 125 por consiguiente no satisfacen los requerimientos de novedad del Artículo 33(2) PCT.

La reivindicación 7 se hace novedosa por el grupo W que representa el oxígeno. Las reivindicaciones 9 y 10 se hacen novedosas por el grupo R6 que representa alquilo C1-6. Las reivindicaciones 12 y 13 se hacen novedosas por el grupo Q que representa O o S. Las reivindicaciones 14 y 16 se hacen novedosas por los grupos A y B que representan ambos CH2 o ambos CH2CH2. La reivindicación 18 se hace novedosa por el grupo V2 que representa CH2 o CH2CH2.

Las reivindicaciones 22 a 35 se hacen novedosas por el grupo R2 que representa diversos sustitutos distintos del hidrógeno. Las reivindicaciones 38 y 42-44 se hacen novedosas por el grupo del Ar1 que representa el heteroarilo. La reivindicación 48 se hace novedosa por el grupo R2 que representa un sustituto sin hidrógeno. Las reivindicaciones 49-54 se hacen novedosas por los grupos CH2CH2 para A y B. Las reivindicaciones 55 a 64 se hacen novedosas por las combinaciones específicas de sustitutos en los compuestos definidos en tal documentación.

Las reivindicaciones 68 a 74 se hacen novedosas por trastornos específicos relacionados con el metabolismo que deben ser tratados. Las reivindicaciones 77 a 85, 111 a 119 y 122-124 se hacen novedosas por el método de control de ingesta de alimentos. Las reivindicaciones 86 a 108 se hacen novedosas por la modulación del receptor específico RUP3.

Las reivindicaciones 7, 9, 10, 12-14, 16, 18, 22-35, 38, 42-44, 48-64, 68-74, 77-108, 11-119, 122-124 cumplen por lo tanto los requerimientos de novedad estipulados en el Artículo 3(2) PCT.

El documento (B) describe 2-amino-pirimidinas que se sustituyen en la posición 4 por un grupo acilatado piperidin-4-ilo y en la posición 6 por un fenilo opcionalmente sustituido o grupo bencilo (ver ejemplos). Estos compuestos difieren de los compuestos actualmente reivindicaciones en cuanto a que el Ar1 es fenilo, V1 es CH2 y W está ausente en el grupo piperidin-4-ilo enlazándose directamente al grupo pirimidina en lugar de hacer vía un heteroátomo. Los compuestos de (B) son inhibidores del factor de necrosis tumoral y pueden utilizarse para el tratamiento de una serie de trastornos entre los cuales están la diabetes (ver columna 3, líneas 60-65). Se conoce igualmente a partir del documento (A), en el cual por lo menos un compuesto se ubica dentro del alcance de la presente solicitud, en el sentido de que las pirimidinas trisustituidas y que llevan un grupo fenilo sustituido y un grupo pirrolidinilamino al igual que un grupo ciano, pueden ser utilizadas para el tratamiento de la diabetes. De esta manera dada la relación estructural íntima entre los nuevos compuestos actualmente reivindicados y aquellos que aparecen en los documentos

(A) o (B), el experto en la materia podría combinar estos documentos con el propósito de llegar a compuestos posteriores para el tratamiento de la diabetes. De esta manera y a partir de los compuestos (B), en donde el anillo de piperidina está unido directamente a la piperidina, y encontrando el ejemplo 60 en el documento (A) en el cual un heterociclo de nitrógeno saturado a la pirimidina a través de un grupo NH, el experto en esta técnica podría proceder a investigar los compuestos actualmente reivindicados como variaciones estructurales con el propósito de llegar a otros compuestos anti-diabéticos.

Por consiguiente, el nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) no podrá reconocerse por cuanto el problema de suministrar otrós compuestos adicionales anti-diabéticos pare haber sido resuelto de manera obvia. El nivel inventivo para los compuestos actualmente reivindicados podría reconocerse si el solicitante pudiera demostrar un efecto no esperado en comparación con la técnica anterior mas cercana tal y como se describió anteriormente. Al solicitante se le pide que presente toda la información y argumentación disponible con el propósito de lograr credibilidad de participación del nivel inventivo para los compuestos actualmente reivindicados.

Los documentos (C) y (E) que describen a la pirimidina estructuralmente relacionada y a los derivados de la piridina con diferentes actividades, y el documento (D) que describe compuestos estructuralmente no relacionados como los compuestos anti-obesidad y anti-diabéticos, se consideran como menos relevantes para la evaluación del nivel inventivo.

Para la evaluación de las actuales reivindicaciones 68-108 sobre el tema de si son aplicables en la industria, no existe ningún criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable a nivel industrial el tema de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede sin embargo permitir las reivindicaciones para un compuesto conocido de primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

VII. ALGUNOS DEFECTOS QUE SE ENCUENTRAN EN LA SOLICITUD INTERNACIONAL

Con el propósito de satisfacer los requerimientos de las Regla 5.1(a)(ii) PCT, los documentos (A) y (B) deberán identificarse en la descripción y en la técnica anterior relevante divulgados en tales documentos con discusión breve.

VIII. ALGUNAS OBSERVACIONES DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL

En la actualidad no existe disponibilidad de documento prioritario. El examen se realizó asumiendo que la fecha de prioridad es reivindicada de manera valida. Si durante el procedimiento posterior (por ejemplo examen EPO) la fecha de prioridad se encontrara como no valida para algunos o la totalidad de los asuntos aquí reivindicados, entonces los documentos intermedios (F) y (G) pueden tenerse en cuenta para la evaluación de Novedad y/o nivel inventivo.

WB

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 69.WO1	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2004/022327	International filing date (day/month/year) 09.07.2004	Priority date (day/month/year) 11.07.2003

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D239/52, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/505, A61P3/10

Applicant

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. et al.

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report 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 Article 35(2) 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

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
10.02.2005	23.11.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Helps, I Telephone No. +49 89 2399-8209

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/022327

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations 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))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-221 as originally filed

Sequence listings part of the description, Pages

1-4 as originally filed

Claims, Numbers

1-122 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1-4/4 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REP RT N PATENTABILITY

International application No. PCT/US2004/022327

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
   - ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
   - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

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

1. 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. 66-106(part)

     because:
   - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
   - ☐ 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 said claims Nos. 66-106(part)
   - ☐ 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

INTERNATI NAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No. PCT/US2004/022327

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	7, 9,10, 12-14,16, 18,22-35,38,42-44,48-64,68-74,77-108,111-119,122-124
	No:	Claims	1-6,8,11, 15,17,19-21,36,37,39-41,45-47,65-67,75,76,109,110,120,121,125
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-125
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-65,109-125
	No:	Claims	66-108 see below

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2004/022327

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following documents are cited in this Report.

WO-A-03 002544	(A)
US-A-5,948,786	(B)
WO-A-02 098864	(C)
US-A-6,414,002	(D)
Journal of Medicinal Chemistry, vol.41, p.3557-62 (1998)	(E)
WO-A-2004 076413	(F)
WO-A-2004 065380	(G)

Document (A) discloses 2-(N-methyl-N-(2,2-dimethylpropyl)-amino)-4-pyrrolidin-3-yl-6- (2-methyl-5-(methylaminocarbonyl)phenylamino)-5-cyano-pyrimidine (see table, example 60). This compound is novelty destroying for claim1 in which W and Q are nitrogen, V1 and V2 are bonds, Ar1 is phenyl substituted by methyl and methylaminocarbonyl, Z is CN and E-A-D-B forms a pyrrolidinyl ring, D being NR2, R2 being G-R22, G being a bond and R22 being H. Since Q, X, Y and W all represent NH in example 60 of (A), and the pyrrolidinyl ring is saturated, claims 2 to 6, 8 and 11 are rendered not novel. Claim 15 is rendered not novel because the pyrrolidine ring in example 60 of (A) corresponds to A being CH2CH2 and B being CH2. Claim 17 is not novel because in example 60 of (A) there is a direct bond between the pyrrolidinyl group and the amino group. Claim 19 is rendered not novel because the methylaminocarbonyl substituted phenyl group is linked to the amino group by a direct bond. Claims 20 and 21 are rendered not novel because the NH group in the pyrrolidine ring is unsubstituted (G is a bond and R22 is H). Claims 36, 37, and 39-41 are rendered not novel because example 60 of (A) corresponds to Ar1 being phenyl substituted by CONHCH3 (R11) and CH3 (R12). Claims 45 to 47 are rendered not novel because example 60 of (A) is substituted by a CN group in the 5-position, corresponding to Z in formula (I). Claims 65 to 67, 75, 76, 109-110 and 120-121 are rendered not novel because the compounds of (A) can be used inter alia to treat diabetes in human patients (see page 49, paragraph 2).

Claims 1 to 6, 8, 11, 15, 17, 19, 20, 21, 36, 37, 39-41, 45-47, 65-67, 75, 76, 109 , 110

120-121 and 125 therefore do not meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Claim 7 is rendered novel by the group W which represents oxygen. Claims 9 and 10 are rendered novel by the R6 group which represents C1-6 alkyl. Claims 12 and 13 are rendered novel by the group Q which represents O or S. Claim 14 and 16 are rendered novel by the A and B groups which both represent CH2 or both CH2CH2. Claim 18 is rendered novel by the V2 group which represents CH2 or CH2CH2.

Claims 22 to 35 are rendered novel by theR2 group which represents various non hydrogen substituents. Claims 38 and 42-44 are rendered novel by the Ar1 group which represents heteroaryl. Claim 48 is rendered novel by the R2 group which represents a non hydrogen substituent. Claims 49-54 are rendered novel by the CH2CH2 groups for A and B. Claims 55 to 64 are rendered novel by the specific combinations of substituents in the compounds defined therein.

Claim 68 to 74 are rendered novel by the specific metabolic related disorders to be treated. Claims 77 to 85, 111 to 119 and 122-124 are rendered novel by the method of control of food intake. Claims 86 to 108 are rendered novel by the modulation of the specific RUP3 receptor.

Claims 7, 9, 10, 12-14, 16, 18, 22-35, 38, 42-44, 48-64, 68-74, 77-108, 11-119, 122-124 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Document (B) describes 2-amino-pyrimidines which are substituted at the 4-position by an acylated piperidin-4-yl group and at the 6-position by an optionally substituted phenyl or benzyl group (see examples). These compounds differ from the presently claimed compounds in which Ar1 is phenyl, V1 is CH2 and W is absent in that the piperidin-4-yl group is directly bound to the pyrimidine group instead of via a heteroatom. The compounds of (B) are tumour necrosis factor inhibitors and can be used for the treatment of a number of disorders including diabetes (see column 3, lines 60-65). It is also known from document (A), in which at least one compound falls under the scope of the present application, that trisubstituted pyrimidines bearing a substituted phenyl group and a pyrrolidinylamino group, as well as a cyano group, can be used to treat diabetes. Thus given the close structural relationship between the presently claimed new compounds and

those of documents (A) or (B), the skilled man would combine these documents in order to arrive at further compounds for the treatment of diabetes. Thus starting from the compounds of (B), in which the piperidine ring is directly bound to the pyrimidine, and finding example 60 in document (A) in which a saturated nitrogen heterocycle is linked to the pyrimidine through a NH group, the skilled man would investigate the presently claimed compounds as structural variations in order to arrive at further anti-diabetic compounds.

Consequently, inventive step (Article 33(3) PCT) cannot be recognised because the problem of providing further anti-diabetic compounds appears to have been solved in an obvious manner. Inventive step for the presently claimed compounds could be recognised if the Applicant could demonstrate an unexpected effect in comparison with the closest prior art compound as described above. The applicant is requested to submit all available information and argumentation in order to make credible the involvement of inventive step for the presently claimed compounds.

Documents (C) and (E), which describe structurally related pyrimidine and pyridine derivatives with different activities, and document (D) which describes structurally unrelated compounds as anti-obesity and anti-diabetic compounds, are considered to be less relevant for the assessment of inventive step.

For the assessment of the present claims 68-106 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.

VII. CERTAIN DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

In order to meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, documents (A) and (B) should be identified in the description and the relevant prior art disclosed therein should be briefly discussed.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2004/022327

VIII. CERTAIN OBSERVATIONS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

At present no priority document is available. The examination has been carried out assuming that the priority date is validly claimed. If during the subsequent procedure (e.g. EPO examination) the priority date is found to be invalid for some or all of the presently claimed subject matter, the intermediate documents (F) and (G) may be taken into consideration for the evaluation of Novelty and/or inventive step.

155

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/220 (segunda página)
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver el párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US2004/022327	09.07.2004	11.07.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D416/14, C07D417/14, C07D239/52

Solicitante

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

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

- ☒ Casilla No. I Bases del Reporte
- ☒ 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 Examinadora Preliminar.

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 ISA:	Funcionario Autorizado
European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Helps, I Teléfono No. +49 89 2399-8209

Forma PCT/ISA/237 (Carátula) (Enero de 2004)

152

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327

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/US2004/022327

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ **No se ha presentado el siguiente documento:**

   ☒ **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/US2004/022327

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o 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. 66-108 (en parte)

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

☐ 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.66-108 (en parte)
☐ 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/US2004/022327

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. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	7, 9,10, 12-14,16,18,22-35,38,42-44,48-64,68-74,77-108,111-119, 112-124
	No: Reivindicaciones	1-6,8,11,15,17,19-21,36,37,39-41,45-47,65-67,75,76, 109,110,120,121,125
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-125
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-65,109-125
	No: Reivindicaciones	66-108 ver anteriores

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

CASILLA No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional han sido encontrados:

ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

V. CITAS Y EXPLICACIONES

Los siguientes documentos se citan en la presente Opinión Escrita:

WO-A-03 002544	(A)
US-A-5,948,786	(B)
WO-A-02 098864	(C)
US-A-6,414,002	(D)
Journal of Medicinal Chemistry, vol.41, p.3557-62 (1998)	(E)
WO-A-2004 076413	(F)
WO-A-2004 065380	(G)

El documento (A) divulga 2-(N-metil-N-(2,2-dimetilpropil)-amino)-4-pirrolidin-3-il-6-(2-metil-5-(metilaminocarbonil) fenilamino)-5-ciano-pirimidina (ver tabla, ejemplo 60). Este compuesto destruye novedad para la reivindicación 1 en donde W y Q son nitrógeno, V1 y V2 son enlaces, el Ar 1 es fenilo sustituido por metilo y metilaminocarbonilo, Z es CN y E-A-D-B forma de un anillo de pirrolidino, D es NR2, R2 es G-R22, G es un enlace y R22 es H. Debido a que Q, X, Y y W representan todos el NH en el ejemplo 60 de (A), y que el anillo pirrolidino es saturado, las reivindicaciones 2 a 6, 8 y 11 se consideran como sin novedad. La reivindicación 15 no es novedosa debido a que el anillo de pirrolidina en el ejemplo 60 de (A) corresponde a A cuando es CH2CH2 y B cuando es CH2. La reivindicación 17 no es novedosa por en el ejemplo 60 de (A) existe un enlace directo entre el grupo de pirrolidino y el grupo amino. La reivindicación 19 se hace no novedosa debido a que el grupo fenilo sustituido por metilaminocarbonilo se enlace con el grupo amino mediante enlace directo. Las reivindicaciones 20 y 21 se hacen no novedosas por cuanto el grupo NH en el anillo de pirrolidina es no sustituido (G es un enlace y R22 es H). Las reivindicaciones 36, 37, y 39-41 se hacen no novedosas por cuanto el ejemplo 60 de (A) corresponde al Ar1 en donde es un fenilo sustituido por CONHCH3 (R11) y por CH3 (R12). Las reivindicaciones 45 a 47 se hacen no novedosas por cuanto el ejemplo 60 de (A) se sustituye por un grupo CN en la posición 5, correspondiente a Z en la formula (I). Las reivindicaciones 65 a 67, 75, 76, 109-110 y 120-121 se hacen no novedosas por cuanto los compuestos de (A) se pueden utilizar entre otros aspectos para el tratamiento de la diabetes en pacientes humanos (consultar página 49, parágrafo 2).

Las reivindicaciones 1 a 6, 8, 11, 15, 17, 19, 20, 21, 36, 37, 39-41, 45-47, 65-67, 75, 76, 109, 110, 120-121 y 125 por consiguiente no satisfacen los requerimientos de novedad del Artículo 33(2) PCT.

La reivindicación 7 se hace novedosa por el grupo W que representa el oxígeno. Las reivindicaciones 9 y 10 se hacen novedosas por el grupo R6 que representa alquilo C1-6. Las reivindicaciones 12 y 13 se hacen novedosas por el grupo Q que representa O o S. Las reivindicaciones 14 y 16 se hacen novedosas por los grupos A y B que representan ambos CH2 o ambos CH2CH2. La reivindicación 18 se hace novedosa por el grupo V2 que representa CH2 o CH2CH2.

Las reivindicaciones 22 a 35 se hacen novedosas por el grupo R2 que representa diversos sustitutos distintos del hidrógeno. Las reivindicaciones 38 y 42-44 se hacen novedosas por el grupo del Ar1 que representa el heteroarilo. La reivindicación 48 se hace novedosa por el grupo R2 que representa un sustituto sin hidrógeno. Las reivindicaciones 49-54 se hacen novedosas por los grupos CH2CH2 para A y B. Las reivindicaciones 55 a 64 se hacen novedosas por las combinaciones específicas de sustitutos en los compuestos definidos en tal documentación.

Las reivindicaciones 68 a 74 se hacen novedosas por trastornos específicos relacionados con el metabolismo que deben ser tratados. Las reivindicaciones 77 a 85, 111 a 119 y 122-124 se hacen novedosas por el método de control de ingesta de alimentos. Las reivindicaciones 86 a 108 se hacen novedosas por la modulación del receptor específico RUP3.

Las reivindicaciones 7, 9, 10, 12-14, 16, 18, 22-35, 38, 42-44, 48-64, 68-74, 77-108, 11-119, 122-124 cumplen por lo tanto los requerimientos de novedad estipulados en el Artículo 3(2) PCT.

El documento (B) describe 2-amino-pirimidinas que se sustituyen en la posición 4 por un grupo acilatado piperidin-4-ilo y en la posición 6 por un fenilo opcionalmente sustituido o grupo bencilo (ver ejemplos). Estos compuestos difieren de los compuestos actualmente reivindicaciones en cuanto a que el Ar1 es fenilo, V1 es CH2 y W está ausente en el grupo piperidin-4-ilo enlazándose directamente al grupo pirimidina en lugar de hacer vía un heteroátomo. Los compuestos de (B) son inhibidores del factor de necrosis tumoral y pueden utilizarse para el tratamiento de una serie de trastornos entre los cuales están la diabetes (ver columna 3, líneas 60-65). Se conoce igualmente a partir del documento (A), en el cual por lo menos un compuesto se ubica dentro del alcance de la presente solicitud, en el sentido de que las pirimidinas trisustituidas y que llevan un grupo fenilo sustituido y un grupo pirrolidinilamino al igual que un grupo ciano, pueden ser utilizadas para el tratamiento de la diabetes. De esta manera dada la relación estructural íntima entre los nuevos compuestos actualmente reivindicados y aquellos que aparecen en los documentos (A) o (B), el experto en la materia podría combinar estos documentos con el propósito de llegar a compuestos posteriores para el tratamiento de la diabetes. De esta manera y a partir de los compuestos (B), en donde el anillo de piperidina está unido directamente a la piperidina, y encontrando el ejemplo 60 en el documento (A) en el cual un heterociclo de nitrógeno saturado a la pirimidina a través de un grupo NH, el experto en esta técnica podría proceder

a investigar los compuestos actualmente reivindicados como variaciones estructurales con el propósito de llegar a otros compuestos anti-diabéticos.

Por consiguiente, el nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) no podrá reconocerse por cuanto el problema de suministrar otros compuestos adicionales anti-diabéticos pare haber sido resuelto de manera obvia. El nivel inventivo para los compuestos actualmente reivindicados podría reconocerse si el solicitante pudiera demostrar un efecto no esperado en comparación con la técnica anterior mas cercana tal y como se describió anteriormente. Al solicitante se le pide que presente toda la información y argumentación disponible con el propósito de lograr credibilidad de participación del nivel inventivo para los compuestos actualmente reivindicados.

Los documentos (C) y (E) que describen a la pirimidina estructuralmente relacionada y a los derivados de la piridina con diferentes actividades, y el documento (D) que describe compuestos estructuralmente no relacionados como los compuestos anti-obesidad y anti-diabéticos, se consideran como menos relevantes para la evaluación del nivel inventivo.

Para la evaluación de las actuales reivindicaciones 68-108 sobre el tema de si son aplicables en la industria, no existe ningún criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable a nivel industrial el tema de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede sin embargo permitir las reivindicaciones para un compuesto conocido de primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

VII. ALGUNOS DEFECTOS QUE SE ENCUENTRAN EN LA SOLICITUD INTERNACIONAL

Con el propósito de satisfacer los requerimientos de las Regla 5.1(a)(ii) PCT, los documentos (A) y (B) deberán identificarse en la descripción y en la técnica anterior relevante divulgados en tales documentos con discusión breve.

VIII. ALGUNAS OBSERVACIONES DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL

En la actualidad no existe disponibilidad de documento prioritario. El examen se realizó asumiendo que la fecha de prioridad es reivindicada de manera valida. Si durante el procedimiento posterior (por ejemplo examen EPO) la fecha de prioridad se encontrara como no valida para algunos o la totalidad de los asuntos aquí reivindicados, entonces los documentos intermedios (F) y (G) pueden tenerse en cuenta para la evaluación de Novedad y/o nivel inventivo.

152168
ARGN 69.W01

PATENT COOPERATION TREATY

MPS/CAG

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

RECEIVED
COZEN IP DEPT.

see form PCT/ISA/220

DEC 10 2004

DUE DATE 5-11-05 resp. due
MAX DATE —
DOCKETED BY

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/US2004/022327	09.07.2004	11.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D239/52

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	Helps, I Telephone No. +49 89 2399-8209

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (January 2004)

16

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2004/022327

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. form 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/US2004/022327

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 AUTH RITY

International application No.
PCT/US2004/022327

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. 66-108(part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☐ 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. 66-108(part)

☐ 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

168

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/022327

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	7, 9,10, 12-14,16,18,22-35,38,42-44,48-64,68-74,77-108,111-119, 122-124
	No:	Claims	1-6,8,11,15,17,19-21,36,37,39-41,45-47,65-67,75, 76, 109,110, 120, 121, 125
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-125
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-65,109-125
	No:	Claims	66-108 see below

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2004/022327

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following documents are cited in this Written Opinion

WO-A-03 002544	(A)
US-A-5,948,786	(B)
WO-A-02 098864	(C)
US-A-6,414,002	(D)
Journal of Medicinal Chemistry, vol.41, p.3557-62 (1998)	(E)
WO-A-2004 070412	(F)
WO-A-2004 000360	(G)

Document (A) discloses 2-(N-methyl-N-(2,2-dimethylpropyl)-amino)-4-pyrrolidin-3-yl-6-(2-methyl-5-(methylaminocarbonyl)phenylamino)-5-cyano-pyrimidine (see table, example 60). This compound is novelty destroying for claim1 in which W and Q are nitrogen, V1 and V2 are bonds, Ar1 is phenyl substituted by methyl and methylaminocarbonyl, Z is CN and E-A-D-B forms a pyrrolidinyl ring, D being NR2, R2 being G-R22, G being a bond and R22 being H. Since Q, X, Y and W all represent NH in example 60 of (A), and the pyrrolidinyl ring is saturated, claims 2 to 6, 8 and 11 are rendered not novel. Claim 15 is rendered not novel because the pyrrolidine ring in example 60 of (A) corresponds to A being CH2CH2 and B being CH2. Claim 17 is not novel because in example 60 of (A) there is a direct bond between the pyrrolidinyl group and the amino group. Claim 19 is rendered not novel because the methylaminocarbonyl substituted phenyl group is linked to the amino group by a direct bond. Claims 20 and 21 are rendered not novel because the NH group in the pyrrolidine ring is unsubstituted (G is a bond and R22 is H). Claims 36, 37, and 39-41 are rendered not novel because example 60 of (A) corresponds to Ar1 being phenyl substituted by CONHCH3 (R11) and CH3 (R12). Claims 45 to 47 are rendered not novel because example 60 of (A) is substituted by a CN group in the 5-position, corresponding to Z in formula (I). Claims 65 to 67, 75, 76, 109-110 and 120-121 are rendered not novel because the compounds of (A) can be used inter alia to treat diabetes in human patients (see page 49, paragraph 2).

Claims 1 to 6, 8, 11, 15, 17, 19, 20, 21, 36, 37, 39-41, 45-47, 65-67, 75, 76, 109 , 110 120-121 and 125 therefore do not meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Claim 7 is rendered novel by the group W which represents oxygen. Claims 9 and 10 are rendered novel by the R6 group which represents C1-6 alkyl. Claims 12 and 13 are rendered novel by the group Q which represents O or S. Claim 14 and 16 are rendered novel by the A and B groups which both represent CH2 or both CH2CH2. Claim 18 is rendered novel by the V2 group which represents CH2 or CH2CH2.

Claims 22 to 35 are rendered novel by theR2 group which represents various non hydrogen substituents. Claims 38 and 42-44 are rendered novel by the Ar1 group which represents heteroaryl. Claim 48 is rendered novel by the R2 group which represents a non hydrogen substituent. Claims 49-54 are rendered novel by the CH2CH2 groups for A and B. Claims 55 to 64 are rendered novel by the specific combinations of substituents in the compounds defined therein.

Claim 68 to 74 are rendered novel by the specific metabolic related disorders to be treated. Claims 77 to 85, 111 to 119 and 122-124 are rendered novel by the method of control of food intake. Claims 86 to 108 are rendered novel by the modulation of the specific RUP3 receptor.

Claims 7, 9, 10, 12-14, 16, 18, 22-35, 38, 42-44, 48-64, 68-74, 77-108, 11-119, 122-124 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

Document (B) describes 2-amino-pyrimidines which are substituted at the 4-position by an acylated piperidin-4-yl group and at the 6-position by an optionally substituted phenyl or benzyl group (see examples). These compounds differ from the presently claimed compounds in which Ar1 is phenyl, V1 is CH2 and W is absent in that the piperidin-4-yl group is directly bound to the pyrimidine group instead of via a heteroatom. The compounds of (B) are tumour necrosis factor inhibitors and can be used for the treatment of a number of disorders including diabetes (see column 3, lines 60-65). It is also known from document (A), in which at least one compound falls under the scope of the present application, that trisubstituted pyrimidines bearing a substituted phenyl group and a pyrrolidinylamino group, as well as a cyano group, can be used to treat diabetes. Thus given the close structural relationship between the presently claimed new compounds and those of documents (A) or (B), the skilled man would combine these documents in order to arrive at further compounds for the treatment of diabetes. Thus starting from the compounds of (B), in which the piperidine ring is directly bound to the pyrimidine, and finding example 60 in document (A) in which a saturated nitrogen heterocycle is linked to the pyrimidine through a NH group, the skilled man would

investigate the presently claimed compounds as structural variations in order to arrive at further anti-diabetic compounds.

Consequently, inventive step (Article 33(3) PCT) cannot be recognised because the problem of providing further anti-diabetic compounds appears to have been solved in an obvious manner. Inventive step for the presently claimed compounds could be recognised if the Applicant could demonstrate an unexpected effect in comparison with the closest prior art compound as described above. The applicant is requested to submit all available information and argumentation in order to make credible the involvement of inventive step for the presently claimed compounds.

Documents (C) and (E), which describe structurally related pyrimidine and pyridine derivatives with different activities, and document (D) which describes structurally unrelated compounds as anti-obesity and anti-diabetic compounds, are considered to be less relevant for the assessment of inventive step.

For the assessment of the present claims 68-108 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.

VII. CERTAIN DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

In order to meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, documents (A) and (B) should be identified in the description and the relevant prior art disclosed therein should be briefly discussed.

VIII. CERTAIN OBSERVATIONS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

At present no priority document is available. The examination has been carried out assuming that the priority date is validly claimed. If during the subsequent procedure (e.g. EPO examination) the priority date is found to be invalid for some or all of the presently claimed subject matter, the intermediate documents (F) and (G) may be taken into consideration for the evaluation of Novelty and/or inventive step.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2004/022327

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

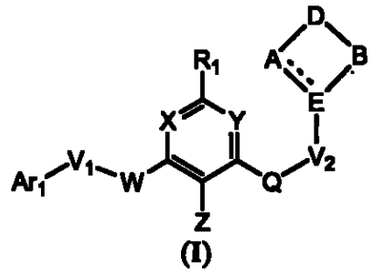
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.:

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS ARILO Y HETEROARILO TRISUSTITUIDOS COMO MODULAD RES DEL METABOLISMO Y DE LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON LOS MISM S

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a ciertos derivados arilo y heteroarilo trisustituidos de Fórmula (I) que son moduladores del metabolismo



(I)

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de desordenes metabólicos y complicaciones de los mismos tales como diabetes y obesidad.

175

DERIVADOS ARIL Y HETER ARILO TRISUSTITUID S COMO M DULADORES DEL METABOLISM Y DE LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON LOS MISM S

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a ciertos derivados arilo y heteroarilo trisustituidos que son moduladores del metabolismo de la glucosa. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de desórdenes metabólicos y complicaciones de los mismos, tales como diabetes y obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes mellitus es una grave enfermedad que ataca a más de 100 millones de personas en todo el mundo. En los Estados Unidos, hay más de 12.000.000 de diabéticos, con 600.000 nuevos casos diagnosticados cada año.

La diabetes mellitus es un término de diagnóstico para un grupo de desórdenes que se caracterizan por una homeostasis de glucosa anormal que da como resultado una elevada concentración de azúcar en la sangre. Existen muchos tipos de diabetes, pero los dos más comunes son la de Tipo I (denominada también diabetes mellitus dependiente de insulina o IDDM) y la de Tipo II (denominada también diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM).

La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es la misma; sin embargo, todo aquel que tiene diabetes tiene dos cosas en común una hiperproducción de glucosa por parte del hígado y poca o ninguna capacidad para transportar la glucosa desde la sangre hasta las células donde se convierte en el combustible primario del cuerpo.

La gente que no tiene diabetes depende de la insulina, una hormona creada en el páncreas, para transportar la glucosa desde la sangre hasta las células del cuerpo. Sin embargo, la gente que tiene diabetes o bien no produce insulina o no puede usar eficientemente la insulina que produce; por lo tanto, no

pueden transportar la glucosa hasta sus células. La glucosa se acumula en la sangre, creando un trastorno que se denomina hiperglicemia, y que a lo largo del tiempo, puede causar serios problemas de salud.

La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. El síndrome metabólico, que se caracteriza generalmente por hiperglicemia, comprende alteraciones en los carbohidratos, grasa y proteína del metabolismo causados por la ausencia o por la marcada reducción de la secreción de la insulina y/o por una acción ineficaz de la insulina. El síndrome vascular consiste en anormalidades en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinales y renales. Las anormalidades en los sistemas nerviosos periférico y autonómico forman también parte del síndrome diabético.

La gente con IDDM, que constituye aproximadamente el 5% hasta el 10% de los que tienen diabetes no producen insulina y por lo tanto deben inyectarse insulina para mantener sus niveles de glucosa en la sangre normales. La IDDM se caracteriza por niveles bajos o indetectables de producción indógena de insulina causada por la destrucción de las células β del páncreas productora de insulina, que es la característica que distingue más rápidamente la IDDM de la NIDDM. La IDDM, denominada alguna vez como diabetes de iniciación juvenil, ataca de manera igual a los jóvenes y a los viejos.

Aproximadamente 90 a 95% de la gente con diabetes tienen diabetes de Tipo II (o NIDDM). Los individuos con NIDDM producen insulina, pero las células en sus cuerpos son resistentes a la insulina: las células no responden adecuadamente a la hormona, de manera que se acumula glucosa en su sangre. La NIDDM se caracteriza por una disparidad relativa entre la producción endógena de insulina y los requisitos de insulina, lo cual conduce a niveles elevados de glucosa en la sangre. En contraste con IDDM, existe siempre cierta producción endógena de insulina en la NIDDM; muchos pacientes con NIDDM tienen niveles de insulina en la sangre normales o incluso elevados mientras que otros pacientes NIDDM tienen una producción inadecuada de insulina (Rotwein, R. Et al., *N. Englan. J. Med.* 308, 65-71 (1983)). La mayoría de las personas a las que se les diagnostica NIDDM tienen una edad de 30 años o más, y la mitad de

todos los casos nuevos se producen a la edad de 55 y más años. En comparación con los blancos y los asiáticos, la NIDDM es más común entre los norteamericanos, los africanos-americanos, los latinos y los hispánicos. Además, el comienzo puede ser incidioso o incluso clínicamente inaparente, lo cual hace muy difícil el diagnóstico.

La lesión patogénica primaria en el NIDDM ha permanecido evasiva. Muchos han sugerido que la resistencia primaria de la insulina de los tejidos periféricos es el evento inicial. Estudios epidemiológicos genéticos han apoyado este punto de vista. De manera similar, se ha argumentado el defecto primario en la NIDDM son las anormalidades de la secreción de insulina. Es probable que ambos fenómenos sean importantes contribuyentes al proceso de la enfermedad (Rimoin, D.L., et. Al. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3nd Ed. 1:1401-1402 (1996)).

Muchas personas que sufren NIDDM llevan unos estilos de vida sedentarios y son obesos; pesan aproximadamente 20% más del peso recomendado para su altura y constitución. Además, la obesidad se caracteriza por hiporinsulinemia y resistencia a la insulina, una característica compartida con la NIDDM, la hipertensión y la aterosclerosis.

La obesidad y la diabetes están entre los problemas de salud humana más comunes en las sociedades industrializadas. En los países industrializados, un tercio de la población tiene un sobrepeso de por lo menos el 20%. En los Estados Unidos, el porcentaje de gente obesa se ha incrementado desde un 25% al final de 1970, hasta 33% al comienzo de 1990. La obesidad es uno de los factores de riesgo más comunes para la NIDDM. Las definiciones de obesidad difiere pero en general, un individuo que pesa por lo menos un 20% más del peso recomendado para su altura y constitución se considera obeso. El riesgo de desarrollar NIDDM se triplica en individuos con un sobrepreso del 30%, y tres cuartos con NIDDM tienen sobrepreso.

La obesidad, es el resultado del desequilibrio entre la ingestión las calorías y el gasto de energía, está altamente correlacionada con la resistencia a la insulina y a la diabetes en animales y humanos experimentales. Sin embargo, los mecanismos moleculares que están involucrados en los síndromes de obesidad-

178

diabetes no son claros. Durante el precoz desarrollo de la obesidad, el aumento de la secreción de insulina equilibra la resistencia a la insulina y protege a los pacientes contra 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 se desarrolla diabetes que no depende de insulina en aproximadamente el 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 prevalencia en las sociedades modernas, la obesidad se convierte por consiguiente en el primer factor de riesgo para NIDDM (Hill, J. O., et al., *Science* 280, 1371-1374 (1998)). Sin embargo, los factores que predisponen a una fracción de pacientes a la alteración de la secreción de insulina y respuesta a la acumulación de grasa siguen siendo desconocidos.

El hecho de clasificar a alguien como obeso o con sobrepeso se determina generalmente en base a su índice de base corporal (BMI) el cual se calcula dividiendo el peso corporal (kg) por la altura al cuadrado (m^2). Por lo tanto las unidades de BMI se dan en kg/m^2 y es posible calcular el rango de BMI asociado con una mortalidad mínima en cada década de vida. Sobrepreso se define como un BMI en el rango de 25-30 kg/m^2, y la obesidad como BMI de más de 30 kg/m^2 (ver TABLA siguiente). Existen problemas con esta definición porque no tiene en cuenta la proporción de masa corporal muscular en relación a la grasa (tejido adiposo). Para tener esto en cuenta, la obesidad puede definirse también en base al contenido de grasa corporal: más de 25% y 30% en machos y hembras, respectivamente.

CLASIFICACIÓN DEL PESO POR ÍNDICE POR MASA CORPORAL (BMI)

BMI	CLASIFICACIÓN
< 18.5	Debajo del 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)

180

179.

A medida que aumenta el BMI existe un riesgo de muerte incrementado debido a una variedad de causas que son independientes de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes relacionadas con la obesidad son la enfermedad cardiovacular (particularmente hipertensión), diabetes (obesidad agravada por el desarrollo de diabetes), colesistopatía (particularmente cáncer) y enfermedades de la reproducción. La investigación ha demostrado que incluso una modesta reducción de peso corporal puede corresponder a una significativa reducción en el riesgo de desarrollar la enfermedad cardíaca coronaria.

Los compuestos comercializados como agentes anti-obesidad incluyen Orlistat (XENICAL™) y Sibutramine. El Orlistat (un inhibidor de lipasa) inhibe directamente a la absorción de grasa y tiende a producir una alta incidencia de efectos secundarios desagradables (aunque relativamente inocuos) tales como diarrea. La Sibutramida (un inhibidor de reabsorción mixto de 5-HT/noradrenalina) pueden aumentar la presión de la sangre y la frecuencia cardíaca en algunos pacientes. Se ha informado que los liberadores de serotonina/inhibidores de reabsorción fenfluramina (Pondimin™) y dexfenfluramina (Redux™) disminuyen las ingestión de alimento y el peso corporal por un período de tiempo prolongado (más de 6 meses). Sin embargo, ambos productos fueron retirados de la venta después de informes sobre evidencia preliminar de anormalidades de las válvulas cardíacas asociadas con su uso. Por consiguiente, es necesario desarrollar un agente anti-obesidad que sea más seguro.

La obesidad aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar también enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, la enfermedad ateromatosa, y la insufiencia cardíaca van a la vanguardia de las complicaciones cardiovasculares inducidas por la obesidad. Se considera que si la población entera tuviera un peso ideal, el riesgo de insuficiencia coronaria disminuiría en un 25% y el riesgo de insuficiencia cardíaca y de accidentes cerebro vasculares en un 35%. La incidencia de la enfermedad coronaria es doble en individuos de menos de 50 años de edad que tienen un sobrepeso del 30%. El paciente con diabetes se enfrenta con una reducción de duración de su vida del 30%. Después de los 45 años, la gente con diabetes tiene aproximadamente tres veces más probabilidades que la gente sin diabetes de sufrir una enfermedad cardíaca

180

significativa y hasta cinco veces más probabilidades de sufrir apoplejía. Estos descubrimientos enfatizan las interrelaciones entre los factores de riesgo para la NIDDM y la enfermedad cardíaca coronaria y el valor potencial de la realización integrada para la prevención de estos trastornos en base a la prevención de estos trastornos basándose en la prevención de la obesidad (perry, I. J., et at., *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

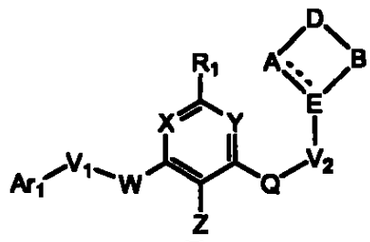
La diabetes ha sido implicada también en el desarrollo de la enfermedad renal, enfermedades oculares y problemas del problema nervioso. La enfermedad renal denominada también nefropatía ocurre cuando el "mecanismo de filtración" de los riñones se deteriora y la proteína pasa a la orina en cantidades excesivas y eventualmente falla el riñón. La diabetes es también una de las causas principales de lesiones en la retina en la parte posterior del ojo y aumenta el riesgo de sufrir cataratas y glaucoma. Finalmente, la diabetes está asociada con lesiones nerviosas especialmente en las piernas y en los pies, que interfieren con la capacidad de sentir dolor y contribuyen al desarrollo de serias infecciones. Tomados conjuntamente como las complicaciones de la diabetes son una de las causas nacionales principales de muerte.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a compuestos que se unen y modulan la actividad de una GPCR denominada aquí una **RUPE3**, y los usos de la misma. El término **RUPE3** tal como se usa aquí incluye las secuencias humanas que se encontraron en GeneBank números de acceso XM_066873 y AY288416, y las variantes alélicas que ocurren en forma natural, ortólogos de mamíferos y mutantes recombinantes de los mismos. Un **RUPE3** humano preferido para ser empleado en el rastreo y ensayo de los compuestos de la invención se proveen la secuencia nucleotídica de la Sec. ID. No: 1 y la correspondiente secuencia de amino ácidos en la Sec. ID. No:2.

Uno de los aspectos de la presente invención abarca derivados arilo y heteroarilo trisustituidos que se muestran en la fórmula (I):

182



(I)

o una sal hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable o un N-óxido de los mismos;

donde:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

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

E es N, C o CR_4;

--- es un enlace simple cuando E es N o CR_4, o un enlace doble cuando E es C;

V_1 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-3}, etinileno y heteroalquileno C_{1-2}, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_1 es un enlace;

V_2 es cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_2 es un enlace;

W es NR_5, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o W está ausente;

Q es NR_6, O, S, S(O) o $S(O)_2$;

X es N o CR_7;

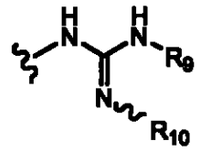
Y es N o CR_8;

Z está seleccionado del grupo que en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboximida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureilo C_{1-4}, alquioureilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-2}, dialquilamino C_{2-4}, carbamimidoilo, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7},

182

diacilamino C_{4-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, dialquilsulfonilamino C_{2-8}, 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, hidroxicarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro y tetrasolilo, donde alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, carboalcoxi 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, y donde dicho alquilo C_{1-7} está opcionalmente sustituido con amino; o

Z es un grupo de Fórmula (A):



(A)

en la cual:

R_9 es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y

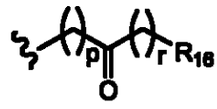
R_{10} es H, nitro o nitrilo;

Ar_1 es arilo o heteroarilo y cada uno están opcionalmente sustituidos con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-8}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, 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, arilsulfonilo, carbamimideilo, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxy, heterocíclicosulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo,

183

hidroxilo, nitro, oxocicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tilo y donde acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, 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, fenilo y fosfonoxi, donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{11} es un grupo de Fórmula (B):



(B)

en la cual:

"p" y "r" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y R_{16} 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}, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en 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},

185

1849

carboxamida, carboxi, ciano, cialquilo C_{3-7}, 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 ntiro; o

Dos grupos adyacentes están seleccionados del grupo que consiste en R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15} conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5-, 6- o 7- miembros, cicloalquenilo o un grupo heterocíclico fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5-, 6- o 7- miembros está opcionalmente sustituido con halógeno;

R_1, R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en 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_{3-7}, 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}, haloquiltio C_{1-4} e hidroxilo;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C_{1-8}, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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, carboalcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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}, haloalquitio C_{1-4}, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

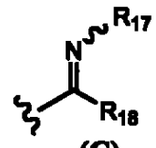
R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4},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

1850

185

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

R_2 es un grupo de Fórmula (C):

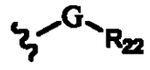


(C)

en la cual:

R_{17} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo o OR_{19}; y R_{18} es F, Cl, Br, CN o $NR_{20}R_{21}$; donde R_{19} es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo; o

R_2 es un grupo de Fórmula (D):



(D)

en la cual:

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR_{23}-, -C(O)O-, -OC(O)NR_{23}-, -NR_{23}C(O)O-, -OC(O) -, -C(S)-, -C(S)NR_{23}-, -C(S)O-,
-OC(S)-, -$CR_{23}R_{24}$-, -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$- cuando D es CR_2R_3, o

ii) -$CR_{23}R_{24}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{23}R_{24}$C(O)NR_{25}-, -C(O)NR_{23}-, -C(O)O-, -C(S)-,
-C(S)NR_{23}-, -C(S)O-, -$CR_{23}R_{24}$-, -$S(O)_2$-, o un enlace cuando D es NR_2,

donde R_{23}, R_{24} y R_{25} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y R_{22} es H, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6},

187

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, hetericiclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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, carboalcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialuilsulfonamida 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;

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

R_4, R_5 y R_8 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, donde dicho alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo en un individuo, que comprende administrar al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para disminuir la ingestión de alimento en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para inducir saciedad en un individuo, que contenga administrar al individuo que lo necesita

187

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para controlar ó disminuir el aumento de peso en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para modular el receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto al receptor con un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista para el receptor **RUP3**. En algunas realizaciones la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para regular el receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención en el cual la modulación del receptor **RUP3** reduce la ingestión de alimento del individuo.

Algunas realizaciones 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 cual la modulación del receptor **RUP3** induce saciedad en el individuo.

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

Un aspecto de la presente invención pertenece al uso de un compuesto de la presente invención para la producción del medicamento para ser usado en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para ser usado para disminuir la ingestión de alimento de un individuo.

187

188

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para ser usado en la inducción de la saciedad en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para ser usado en el control o disminución del aumento de peso en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para ser usado en un método de tratamiento de un cuerpo humano o de animal como terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para ser usado en un método de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo de un ser humano o un animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para ser usado en un método para disminuir la ingestión de comida de un ser humano o de un animal, mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para ser usado, en un método para inducir saciedad del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para ser usado en un método para controlar o disminuir el aumento de peso en el cuerpo de un ser humano o de un animal mediante terapia.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a métodos en los cuales el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18.5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. E algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

190

En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un ser humano.

En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, diabetes idiopática de tipo 1 (Tipe 1b), diabetes autoimmune latente en adulto (LADA), diabetes de tipo 2 de iniciación precoz (EOD), diabetes atípica de iniciación en la juventud (YOAD), diabetes de iniciación en la madurez, de la juventud (MODY), diabetes relacionada con mala nutrición, diabetes gestacional, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebro vascular isquémico, restenosis después de angioplastía, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia post-prandial, trastornos de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), trastornos de glucosa en el plasma alterada en ayunas, acidosis metabólica, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruesclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios, apoplejía, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo de glucosa alterado, trastornos de tolerancia a la glucosa alterada, trastornos de glucosa en el plasma alterada en ayunos, obesidad, disfunción eréctil, desórdenes de los tejidos de la piel y conectivos, ulceraciones de los pies y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y distensibilidad vascular alterada.

En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia a la glucosa inadecuada, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolecterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo II. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es

190

hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo I. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es el síndrome X.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar por lo menos un compuesto, tal como se describe aquí, y un portador farmacéuticamente aceptable. Esta solicitud está relacionada con dos Solicitudes de Patente Provisionales Norteamericanas Actas Nro. 60/486,728 presentada el 11 de Julio del 2003; y 60/487,370 presentada el 4 de Julio del 2003, incorporándose ambas aquí como referencia en su totalidad.

El solicitante se reserva el derecho de excluir uno o más de los compuestos de cualquiera de las realizaciones de la invención. El solicitante se reserva adicionalmente el derecho de excluir cualquier enfermedad, alteración o desorden de cualquiera de las realizaciones de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **figura 1A** muestra el análisis de RT-PCR de la expresión de **RUP3** en tejidos humanos. Se analizó un total de veintidós (22) tejidos humanos.

La **figura 1B** muestra el análisis Dto.-Blot de ADNc de la expresión **RUP 3** en tejidos humanos.

La **figure 1C** muestra el análisis de **RUP3** por RT-PCR con islotes de Langerhans pancreáticos humanos aislados.

La **figure 1D** muestra el análisis de la expresión de **RUP3** con ADNc de origen de rata mediante RT-PCR.

La **figura 2A** muestra un anticuerpo anti-**RUP3** policlonal preparado en conejos.

La **figure 2B** muestra la expresión de **RUP3** en células β productoras de insulina de islotes pancreáticos.

La **figure 3** muestra actividades funcionales *in vitro* de **RUP3**.

La **figure 4** muestra un borrón (blot) de ARN de **RUP3**.

191 —

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICI NES

La literatura científica que ha evolucionado alrededor de los receptores ha adoptado una variedad de términos para referirse a ligandos que tienen varios efectos sobre los receptores. Por razones de claridad y consistencia, las siguientes definiciones se usarán a través de todo este documento.

AGONISTAS significará porciones que interactúan y activan el receptor tal como el receptor **RUP3** y que inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando las porciones activa la respuesta intracelular cuando se unen al receptor, o cuando mejoran la unión deL GTP a las membranas.

LAS ABREVIATURAS DE AMINO ÁCIDO usadas aquí se indican en la TABLA 1:

TABLA 1		
ALANINA	ALA	A
ARGININA	ARG	R
ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPÁTICO	ASP	D
CISTEÍNA	CYS	C
ÁCIDO GLUTÁMICO	GLU	E
GLUTAMINA	GLN	Q
GLICINA	GLY	G
HISTIDINA	HIS	H
ISOLEUCINA	ILE	I
LEUCINA	LEU	L
LYSINE	LYS	K
METIONINA	MET	M
FENILALANINA	PHE	F
PROLINA	PRO	P

211274
PLC/PSS

193 —

192

SERINA	SER	S
TREONINA	THR	T
TRIPTOFANO	TRP	W
TIROSINA	TYR	Y
VALINA	VAL	V
ALANINA	ALA	A

Los términos **ANTAGONISTAS** se refiere a porciones que se unen competitivamente al receptor en el mismo sitio como agonistas (por ejemplo el ligando endógeno) pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y que por lo tanto pueden inhibir las respuestas intracelulares por parte de agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular de la línea de base en ausencia de un agonista o agonista parcial.

GRUPO, PORCIÓN O RADICAL QUÍMICO:

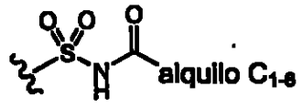
El término "**acilo C_{1-5}**" denota un radical alquilo C_{1-5} unido al carbonilo donde la definición de alquilo tiene la misma definición que se describe aquí; algunos ejemplos incluyen pero no están limitados a acetilo, propionilo, n-butanoilo, *iso*-butanoilo, sec-butanoilo, t-butanoilo (es decir, pivaloilo), pentanoilo y similares.

El término "**aciloxi C_{1-5}**" denota un radical acilo unido a un átomo de oxígeno donde el acilo tiene la misma definición que se ha descrito aquí; algunos ejemplos incluyen pero no están limitados a acetiloxi, popioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, sec-butanoiloxi, t-butanoiloxi y similares.

El término "**acilsulfonamida C_{1-6}**" se refiere a un acilo C_{1-6} unido directamente al nitrógeno de la sulfonamida donde las definiciones para acilo C_{1-6} y sulfonamida tienen el mismo significado descrito aquí, y una acilsulfonamida C_{1-6} puede estar representada por la siguiente fórmula:

194

193



Algunas realizaciones de la presente invención son cuando la acilsulfonamida es una acilsulfonamida C_{1-5}, algunas realizaciones son con acilsulfonamida C_{1-4}, algunas realizaciones son acilsulfonamida C_{1-3}, y algunas realizaciones con acilsulfonamida C_{1-2}. Ejemplos de una acilsulfonamida incluyen, pero no están limitados a acetilsulfamoil [-S(=O)$_2$NHC(=O)Me], propionilsulfamoilo [-S(=O)$_2$NHC(=O)Et], isobutirilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, 2-metil-butirilsulfamoilo, 3-metil-butirilsulfamoilo, 2,2-dimetil-propionilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, 2-metil-pentanoilsulfamoilo, 3-metil-pentanoilsulfamoilo, 4-metil-pentanoilsulfamoilo, y similares.

El término "**alquenilo C_{2-6}**" denota un radical que contiene 2 a 6 carbonos donde está presente por lo menos un doble enlace de carbono-carbono, algunas realizaciones son de 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones de 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Tanto los isómeros *E* como *Z* están abarcados por el término "**alquenilo**". Además, el término "**alquenilo**" incluye "di- y tri-alquenilos. Por consiguiente, si está presente más de un doble enlace entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o una mezcla de *E y Z*. Ejemplos de un alquenilo incluye el vinilo, 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 "**Alcoy C_{1-4}**" tal como se usa aquí denota un radical alquilo tal como que se define aquí, unido directamente a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

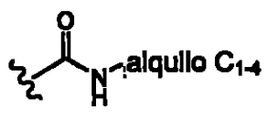
El término "**alquilo**" denota un radical recto o ramificado que contiene 1 a 8 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 7 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 6 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son de 1 o 2 carbonos. Ejemplos de una alquilo incluyen, pero no están limitados a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir,

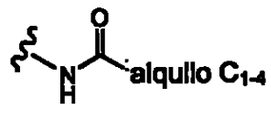
195

194

-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$], 2-metilbutilo [es decir, -CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$], n-hexilo y similares.

El término **"alquilcarboxamida"** o **"alquilcarboxamida"** de **C$_{1-6}$** o **C$_{1-4}$** denotan un grupo alquilo simple de C$_{1-6}$ o C$_{1-4}$ unido al nitrógeno o al carbono de un grupo amida donde el alquilo tiene la misma definición que se encuentra aquí. La alquilcarboxamida puede estar representada por las siguientes:



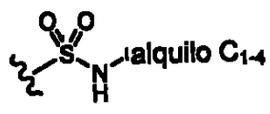


Entre los ejemplos se incluyen, pero no están limitados a *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-n-propilcarboxamida, *N*-iso-propilcarboxamida, *N*-n-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-iso-butilcarboxamida, *N*-t-butilcarboxamida y similares.

El término **"alquileno C$_{1-3}$"** se refiere a un grupo de C$_{1-3}$ carbonos de cadena recta, divalente. En algunas realizaciones alquileno C$_{1-3}$ se refiere a por ejemplo -CH$_2$-, -CH$_2$CH$_2$-, -CH$_2$CH$_2$CH$_2$-, y similares. En algunas realizaciones, alquileno C$_{1-3}$ se refiere a -CH-, -CHCH$_2$-, -CHCH$_2$CH$_2$-, y similares donde estos ejemplos se refieren en general a "A".

El término **"alquilsulfinilo C$_{1-4}$"** denota un radical alquilo C$_{1-4}$ unido a un radical sulfóxido de la fórmula: -S(O)- donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describió aquí. Entre los ejemplos se incluyen, pero no se limitan a metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, iso-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, iso-butilsulfinilo, t-butilo, y similares.

El término **"alquilsulfonamida C$_{1-4}$"** se refiere a los grupos





en los cuales alquilo C$_{1-4}$ tiene la misma definición que se describe aquí.

El término **"alquilsufonilo C$_{1-4}$"** denota un radical alquilo C$_{1-4}$ unido a un radical sulfona de la fórmula: -S(O)$_2$- donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Entre los ejemplos se incluyen pero no se limitan a metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonili, iso-butilsulfonilo, t-butilo, y similares.

196

195

El término "**alquiltio C_{1-4}**" denota un radical alquilo C_{1-4} unido a un sulfuro de la fórmula: -S- donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Entre los ejemplos se incluyen, pero no se limitan a metilsulfanilo (es decir, CH_3S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo, y similares.

El término "**alquiltiocarboxamida C_{1-4}**" denota una tioamida de las siguientes fórmulas:



en las cuales alquilo C_{1-4} tiene la misma definición que se describe aquí.

El término "**alquiltioureilo C_{1-4}**" denota el grupo de la fórmula: -NC(S)N- en la cual uno o ambos nitrógenos están sustituidos con grupos alquilo C_{1-4} iguales o diferentes y alquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Ejemplos de un alquiltioureilo incluyen, pero no están limitados a $CH_3NHC(S)NH$-, $NH_2C(S)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(S)NH$-, $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3$-, y similares.

El término "**alquilureilo C_{1-4}**" denota el grupo de la formula: -NC(O)N- en la cual uno o ambos nitrógenos están sustituidos con un grupo alquilo C_{1-4} igual o diferente donde el alquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Ejemplos de un alquilureilo incluyen, pero no están limitados a $CH_3NHC(O)NH$-, $NH_2C(O)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$-, y similares.

El término "**alquinilo C_{2-6}**" denota un radical que contiene 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un triple enlace de carbono-carbono, algunas realizaciones son de 2 a 4 átomos, algunas realizaciones son de 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tiene 2 carbono. Ejemplos de un alquinilo incluyen, pero no están limitados a, 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-inas.

El término "**amino**" denota el grupo $-NH_2$.

199

.196

El término "**alquilamin C_{1-4}**" denota un radical alquilo unido a un radical amino en el cual el radical amino tiene el mismo significado que se describe aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino, y similares. Algunas realizaciones son "**C_{1-2} alquilamino.**"

El término "**arilo**" denota un radical de anillo aromático que contiene 6 o 10 carbonos en el anillo. Entre los ejemplos se incluyen fenilo y naftilo.

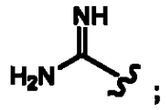
El término "**arilalquilo**" define un alquileno C_1-C_4, tal como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y similares, que está demás sustituido con un grupo arilo. Entre los ejemplos de un "arilalquilo" se incluye bencilo, fenetileno y similares

El término "**arilcarboxamido**" denota un grupo arilo simple unido al nitrógeno de un grupo amida, donde arilo tiene la misma definición que se encuentra aquí. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "**arilureilo**" denota el grupo -NC(O)N- donde uno de los nitrógenos está sustituid con un arilo. .

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

El término "**carbamimidoilo**" se refiere a un grupo que tiene la siguiente fórmula química:



;

y en algunas realizaciones, uno o ambos hidrógenos están reemplazados con otro grupo. Por ejemplo, un hidrógeno puede estar reemplazado con un grupo hidroxilo para proporcionar un grupo *N*-hidroxicarbamimidoilo, o un hidrógeno puede estar reemplazado con un grupo alquilo para proporcionar *N*-metilcarbamimidoilo, *N*-etilcarbamimidoilo, *N*-propilcarbamimidoilo, *N*-butilcarbamimidoilo, y similares.

El término "**carboalcoxi C_{1-6}**" se refiere a un éster de alquilo C_{1-6} de un ácido carboxílico donde el grupo alquilo es tal como se define aquí. Entre los ejemplos se incluye, pero no están limitados a carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-t-butoxi, carbo-n-pentoxi, carbo-iso-pentoxi, carbo-t-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-n-hexiloxi, y similares.

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

El término "**carboxi**" o "**carboxilo**" denota el grupo $-CO_2H$; denominado también grupo de ácido carboxílico.

El término "**ciano**" denota el grupo –CN.

El término "**cicloalquenilo C_{3-7}**" denota un radical de anillo no aromático que contiene 3 a 6 carbonos en el anillo y por lo menos el doble enlace; algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

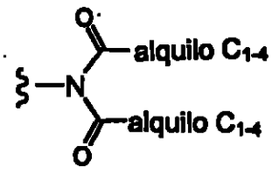
El término "**cicloalquilo C_{3-7}**" denota un radical de anillo saturado que contiene 3 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. Entre los ejemplos se incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

El término "**cicloalquileno C_{3-6}**" se refiere a un radical cicloalquilo divalente en el cual cicloalquilo es tal como se define aquí que contiene 3 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. En algunas realizaciones, los 3 grupos de enlace están en el mismo carbono, por ejemplo:



En algunas realizaciones, los dos grupos de enlace están en diferentes carbonos.

El término "**diacilamino C_{4-8}**" denota un grupo amino unido con dos grupos acilo definidos aquí donde los grupos acilos pueden ser iguales o diferentes tales como:

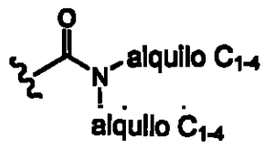


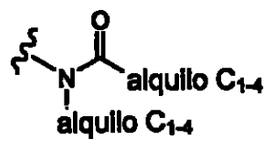
Ejemplos de grupos diacilamino C_{4-8} incluyen, pero no están limitados a diacetilamino, dipropionilamino, acetilpropionilamino y similares.

198

El término "**dialquilamino C_{2-6}**" denota un amino sustituido con dos radicales alquilo iguales o diferentes donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Algunos ejemplos incluyen pero no están limitados a dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Algunas realizaciones son "**dialquilamino C_{2-4}.**"

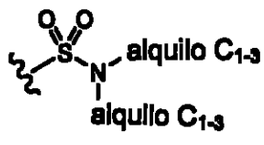
El término "**dialquilcarboxamido C_{1-4}**" o "**dialquilcarboxamida C_{1-4}**" denota dos radicales alquilo que son iguales o diferentes, unidos a un grupo amida, donde el alquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Un dialquilcarboxamido C_{1-4} puede representarse mediante los grupos siguientes:

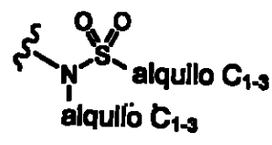




donde C_{1-4} tiene la misma definición que se describe aquí. Ejemplos de una dialquilcarboxamida incluyen, *N*,*N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N*,*N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida, y similares.

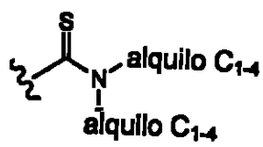
El término "**dialquilsulfonamida C_{2-6}**" se refiere a uno de los grupos siguientes que se muestran a continuación:

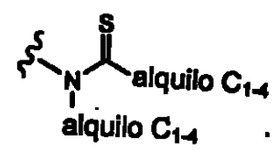




donde C_{1-3} tiene la misma definición que se describe aquí, por ejemplo pero sin limitarlo a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares.

El término "**dialquiltiocarboxamida C_{2-6}**" o "**dialquiltiocarboxamida C_{2-6}**"denota dos radicales alquilo que son iguales o diferentes, unidos a un grupo tioamida, donde el alquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Un dialquiltiocarboxamido C_{1-4} puede estar representado por los grupos siguientes:





2005

Ejemplos de una dialquiltiocarboxamida incluyen, pero no están limitadas a *N*,*N*-dimetiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

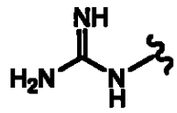
El término "**dialquilsulfonilamino C_{2-8}**" se refiere a un grupo amino unido con dos grupos alquilsulfonilo C_{1-3} tal como se definen aquí.

El término "**etinileno**" se refiere al grupo del triple enlace de carbono-carbono representado a continuación:



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

El término "**guanidina**" se refiere al grupo que tiene la siguiente fórmula química:



El término "**haloalcoxi C_{1-4}**" denota una haloalquilo, tal como el que se define aquí, está directamente unido a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen, pero no están limitados a difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, pentafluoretoxi y similares.

El término "**haloalquilo C_{1-4}**" denota un grupo alquilo C_{1-4}, definido aquí, donde el alquilo está sustituido con un halógeno hasta estar totalmente sustituido, y un haloalquilo C_{1-4} totalmente sustituido puede estar representado por la fórmula C_nL_{2n+1} donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 o 4; cuando está presente más de un halógeno, entonces puede ser igual o diferente y estar seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br y I, preferiblemente F. Ejemplos de grupos haloalquilos C_{1-4} incluyen, pero no están limitados a fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, clorodifluormetilo, 2,2,2-trifluoretilo, pentafluoretilo y similares.

El término "**haloalquilcarboxamida C_{1-4}**" denota un grupo alquilcarboxamida, definido aquí, donde el alquilo está sustituido con un halógeno hasta estar totalmente sustituido representada por la fórmula C_nL_{2n+1} en la cual L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 o 4. Cuando está presente más de un halógeno pueden ser iguales o diferentes y estar seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br y I, preferiblemente F.

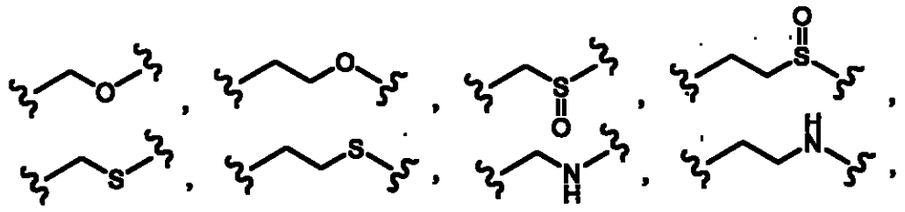
El término "**haloalquilsulfinilo C_{1-4}**" denota un radical haloalquilo unido a un grupo sulfóxido de la fórmula -S(O)- donde el radical haloalquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Entre los ejemplos se incluyen pero no están limitados a trifluormetilsulfinilo, 2,2,2-trifluoretilsulfinilo, 2,2-difluoretilsulfinilo y similares.

El término "**haloalquilsulfonilo C_{1-4}**" denota un radical haloalquilo unido a un grupo sulfona de la fórmula $-S(O)_2-$ donde haloalquilo tiene la misma definición que se describe aquí. Entre los ejemplos se incluyen pero no están limitados a trifluormetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoretilsulfonilo, 2,2-difluoretilsulfonilo y similares.

El término "**haloalquiltio C_{1-4}**" denota un radical haloalquilo directamente unido a un azufre donde el haloalquilo tiene el mismo significado que se describe aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a trifluormetiltio (es decir CF_3S-), 1,1-difluoretiltio, 2,2,2-trifluoretiltio y similares.

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

El término "**heteroalquileno C_{1-2}**" se refiere un alquileno C_{1-2} unido a un heteroátomo seleccionado entre O, S, S(O), $S(O)_2$ y NH. Algunos ejemplos representados incluyen pero no están limitado al grupo que tiene las siguientes fórmulas:



y similares.

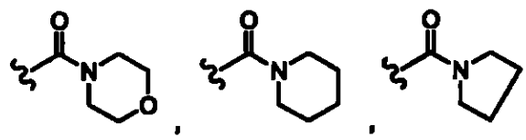
El término "**heteroarilo**" denota un sistema de anillo aromático que puede ser un anillo único, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados donde por lo menos un carbono del anillo es reemplazado con un heteroátomo seleccionado de, pero sin limitarlo a, al grupo que consiste en O, S y N donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4}. Entre los ejemplos del grupo heteroarilo se incluyen pero no están limitados a piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxazol, benzotiazol, 1*H*-benzimidazol, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares. En algunas

201

realizaciones, el átomo de heteroarilo es O, S, NH, y entre los ejemplos se incluyen, pero no se limitan a pirrol, indol, y similares. Otros ejemplos incluyen pero no están limitado a los de la TABLA 2A, TABLA 4, y similares.

El término **"heterocíclico"** denota un anillo de carbono no aromático (es decir, un cicloalquilo o cicloalquenilo tal como se define aquí) donde uno, dos o tres carbonos del anillo son reemplazados con un heteroátomo seleccionado de, pero sin limitarlo al grupo que consiste en O, S, N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4}, y los átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o tiooxo formando de este modo 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 están limitados a aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperzin-1-ilo, piperazin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo y similares. Ejemplos adicionales de grupos heterocíclicos son los que se muestran en las TABLAS **2B, 2C, 2D, 2E, 2F y 2G**, *infra*.

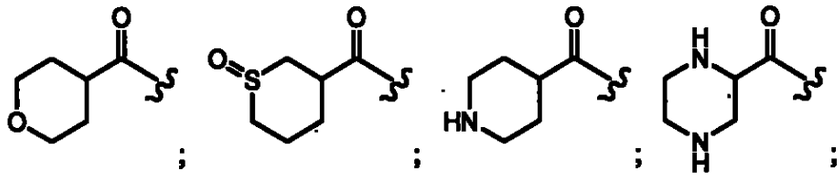
El término **"carbonilheterocíclico"** denota un grupo heterocíclico tal como el que se define aquí unido directamente al carbono de un grupo carbonilo (es decir, C=O). En algunas realizaciones, el nitrógeno del anillo de un grupo heterocíclico está unido al grupo carbonilo formando una amida. Entre los ejemplos de incluyen, pero no están limitados a,

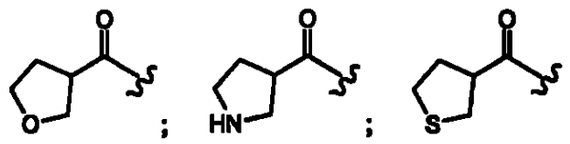


y similares.

En algunas realizaciones, un carbono del anillo está unido al grupo carbonilo formando un grupo cetona. Entre los ejemplos se incluyen pero no están limitados a:

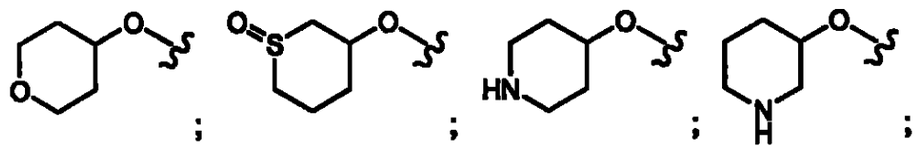
253

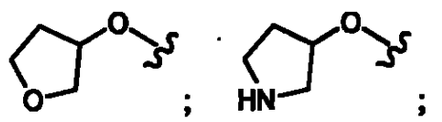




y similares.

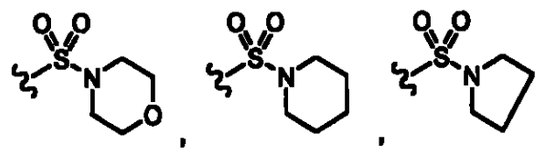
El término **"heterocíclic-oxi"** se refiere a un grupo heterocíclico, tal como el que se define aquí, que está directamente unido a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos se incluyen los siguientes:





y similares.

El término **"heterocíclicosulfonilo"** denota un grupo heterocíclico, tal como se define aquí, con un nitrógeno del anillo donde el nitrógeno del anillo está unido directamente a un grupo SO_2 formador de una sulfonamida. Entre los ejemplos se incluyen, pero no están limitados a,



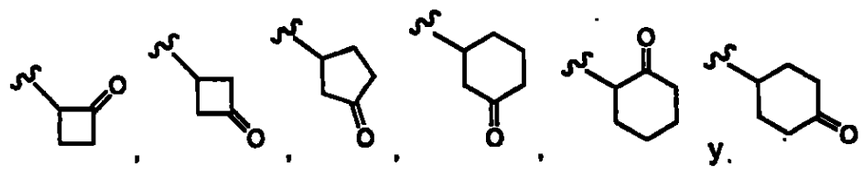
El término **"hidroxilo"** se refiere al grupo -OH.

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

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

203

El término **"cicloalquilo C_{4-7}-ox "** se refiere a cicloalquilo C_{4-7}, tal como el que se define aquí donde uno de los carbonos del anillo es reemplazado con un carbonilo. Ejemplos oxo-cicloalquilo C_{4-7} incluyen, pero no están limitados a, 2-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclohexilo, y similares y están representados por las siguientes estructuras respectivamente:

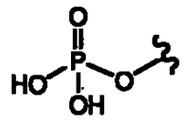


El término **"perfluoralquilo"** denota el grupo de la formula $-C_nF_{2n+1}$; manifestado de manera diferente, un perfluoralquilo es un alquilo tal como el que se define aquí donde el alquilo está totalmente sustituid con átomos de fluor y por lo tanto se considera un subgrupo de haloalquilo. Ejemplos de perfluoralquilos 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-.

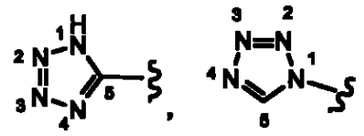
El término **"fosfonooxi"** se refiere a un grupo con la siguiente estructura química:



El término **"sulfonamida"** se refiere al grupo $-SO_2NH_2$.

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

El término **"tetrazolilo"** se refiere al heteroarilo de cinco miembros que tiene las siguientes fórmulas:



205

En algunas realizaciones, el grupo tetrazolilo está además sustituido en la posición 1 ó 5 respectivamente con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

El término **"tiol"** denota el grupo -SH.

CODON se refiere a una agrupación de tres nucleótidos (o equivalentes de nucleótidos) que comprende en general un nucleósido (adenosina (A), guanosina (G), citidina (C), uridina (U) y timidina (T) acoplado a un grupo fosfato y que, cuando es traducido, codifica un amino ácido.

COMPOSICIÓN se refiere a un material que comprende por lo menos dos compuestos o dos componentes; por ejemplo, y sin limitación, una Composición Farmacéutica, es una Composición que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

CONTACTO o EN CONTACTO se refiere a reunir las porciones indicadas conjuntamente, tanto en un sistema *in vitro* como en un sistema *in vivo*. Por lo tanto, "poner en contacto" un receptor **RUP3** con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferiblemente a un ser humano que tiene un receptor **RUP3**, así como también por ejemplo introducir un compuesto de la invención dentro de una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor **RUP3**.

QUE NECESITA PROFILAXIS O TRATAMIENTO, tal como se usa aquí se refiere a una opinión del profesional sanitario (por ejemplo, un médico, una enfermera, un practicante de enfermería, etc. en el caso de seres humanos; un veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) en el sentido de que un individuo o animal requiere o se beneficiará de una profilaxis o tratamiento. Esta opinión se basa en una variedad de factores que están dentro del campo de experiencia de un profesional sanitario, pero que incluyen el conocimiento de que el individuo o animal está enfermo, o que estará enfermo, como resultado de una enfermedad, trastorno o desorden que puede tratarse con los compuestos de la invención. En general, "se necesita profilaxis" se refiere a la opinión de un profesional sanitario en el sentido de que el individuo está en vías de enfermarse. En este contexto, los compuestos de la invención se usan de

manera protectora o preventiva. Sin embargo, "quien necesita tratamiento" se refiere a la opinión del profesional sanitario de que el individuo ya está enfermo, por lo tanto, los compuestos de la invención se usaran para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, trastorno o desorden.

INDIVIDUO tal como se usa aquí se refiere a cualquier animal incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, porcinos, ganado, ovinos, caballos, o primate, y más preferiblemente seres humanos.

INHIBIR O INHIBICIÓN, en relación al término "respuesta" significará que una respuesta es disminuida o evitada en presencia de un compuesto, en oposición a la ausencia del compuesto.

AGONISTAS INVERSOS se refiere a porciones que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhiben la respuesta intracelular de línea de base iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel de actividad de base normal que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o que disminuyen la unión de GTP a las membranas. Preferiblemente, la respuesta intracelular de línea de base se inhibe en presencia del agonista inverso en por lo menos un 30%, más preferiblemente por lo menos un 50%, y aún más preferiblemente por lo menos un 75%, en comparación con la respuesta de línea de base en ausencia del agonista inverso.

LIGANDO se refiere a una molécula endógena, natural específica para un receptor endógeno natural.

Tal como se usan aquí, los términos **MODULAR O MODULACIÓN** se refiere a un aumento o disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, una función o molécula particular.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA se refiere a una composición que comprende por lo menos un ingrediente activo, por lo cual la composición es susceptible de investigación para un resultado específico, y eficacia en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los que tienen experiencia en la materia comprenderán y apreciarán la técnica apropiada para determinar si

el ingrediente activo tiene el resultado de eficacia deseado en base a las necesidades del profesional.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ tal como se usa aquí se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que es la respuesta que busca el investigador, el veterinario, doctor o medicina u otro clínico, que incluye una o más de las siguientes condiciones:

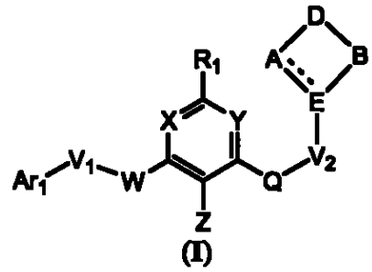
(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, trastorno o desorden en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno o desorden pero que todavía no experimentó ni exhibió la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, trastorno o desorden en un individuo que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, trastorno o desorden (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), y

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, trastorno o desorden en un individuo que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, trastorno o desorden (es decir, invertir la patología y/o la sintomatología).

Compuestos de la presente invención:

Un aspecto de la presente invención abarca los derivados arilo y heteroarilo trisustituidos que se muestran en la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un N-óxido de la misma; donde Ar_1, V_1, V_2, W, Q, X, Y, Z, A, B, D, E, - - -, y R_1 tienen las mismas definiciones que se describen aquí *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención abarcan derivados arilo y heteroarilo trisustituidos tales como los que se muestran en la Fórmula (I) en la cual:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

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

E es N, C o CR_4;

\- - - es un enlace simple cuando E es N o CR_4, o un enlace doble cuando E es C;

V_1 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-3}, etinileno y heteroalquileno C_{1-2} opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_1 es un enlace;

V_2 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_2 es un enlace;

W es NR_5, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o W está ausente;

Q es NR_6, O, S, S(O) o $S(O)_2$;

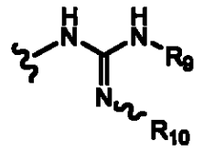
X es N o CR_7;

Y es N o CR_8;

Z está seleccionado del grupo que consiste en 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_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, dialquilsulfonilamino C_{2-6}, 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, donde alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido

con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en 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 Fórmula (A):



(A)

en la cual

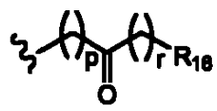
R_9 es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y

R_{10} es H, nitro o nitrilo;

Ar_1 es arilo o heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, 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, arilsulfonilo, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterociclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y donde acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, 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}, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, 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_{11} es un grupo de Fórmula (B):



(B)

en la cual:

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

R_{16} 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_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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;

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en 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_{3-7}, 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 seleccionados del grupo que consiste en R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15} forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros con Ar_1 donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno;

R_1, R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, 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}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-6},

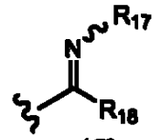
7210

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} e hidroxilo;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, 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}-heteroalquileno-C_{1-3}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):



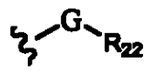
(C)

en la cual:

R_{17} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo o OR_{19}; y R_{18} es F, Cl, Br, CN o $NR_{20}R_{21}$; donde R_{19} es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo; o

R_2 es un grupo de Fórmula (D):

211



(D)

en la cual:

G es:

i) C(O), $C(O)NR_{23}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{23}$, C(S)O, OC(S), $CR_{23}R_{24}$, O, S, S(O) o $S(O)_2$ cuando D es CR_2R_3, o

ii) C(O), $C(O)NR_{23}$, C(O)O, C(S), $C(S)NR_{23}$, C(S)O, $CR_{23}R_{24}$ o $S(O)_2$ cuando D es NR_2, donde R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y

R_{22} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, hidroxilo, hidroxilamino y *nitro*;

R_3 es H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4} o hidroxilo; y

R_4, R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, o alquilo C_{1-6}; o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se apreciará que ciertas características de la invención, que, por razones de claridad, se han descripto en el contexto de realizaciones separadas, pueden proveerse también en forma combinada en una sola realización. A la inversa, varias características de la invención que para resumir, han sido descriptas en el contexto de una sola realización, pueden proveerse también por separado o en cualquier subcombinación apropiada.

Tal como se usa aquí, "sustituido" indica que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo químico es reemplazado con un grupo o sustituyente que no

213

212

es hidrógeno, y el grupo o sustituyente que no es hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo divalente, se entiende que este grupo está adicionalmente sustituido con otros sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico está aquí "sustituido" puede tener hasta la valencia de sustitución completa, por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 sustituyentes y similares. Asimismo, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyentes hasta la cantidad total de sustituyentes permitida por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

Se entiende y podrá apreciarse que los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros quirales, y que por lo tanto pueden existir como enantiómeros y/o diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca todos dichos enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos incluyendo pero sin limitarlo a los racematos. Por consiguiente, algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) y a las fórmulas usadas a través de toda esta descripción que son enantiómeros *R*. Además, algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) y a las formulas usadas a través de toda esta descripción que son enantiómeros *S*. En los ejemplos, cuando está presente más de un centro quiral, algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos que son enantiómeros *RS* o *SR*. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*.

Se comprenderá que los compuestos de la Fórmula (I) y las formulas que se usan a través de toda esta descripción representan todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario.

Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, cicloalquilo disustituido (es decir, grupos 1,4-ciclohexilo), y similares pueden estar también presentes en los compuestos que se describen aquí, y que todos dichos

244

213

isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos Cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

Los compuestos de la invención pueden incluir también formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o pueden estar estéricamente enclaustrados en una forma mediante la sustitución apropiada. Se entenderá que las varias formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

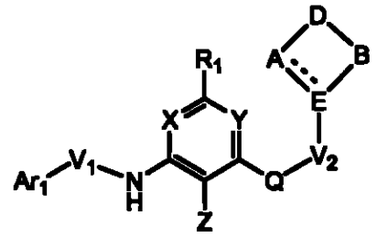
Los compuestos de la invención pueden incluir también todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermedios y/o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

En algunas realizaciones, X e Y son cado uno independientemente N o CH, con la condición de que si X o Y es CH entonces el otro es N.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde W es NR_5. En algunas realizaciones, R_5 es H.

En algunas realizaciones, W es NH.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden representarse mediante la Fórmula Ia) que se ilustra a continuación:



(Ia)

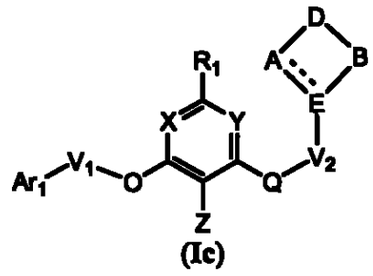
donde cada variable en la Fórmula (Ia) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, V_1 es un enlace. En otras realizaciones, tanto V_1 como V_2 son enlaces.

215

214

En algunas realizaciones, W es O.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales W es O y pueden estar representadas por la Fórmula (Ic) que se ilustra a continuación:



(Ic)

donde cada variable de la Fórmula (Ic) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (Ic) donde V_1 está ausente. En algunas realizaciones, Q es un átomo de oxígeno En otras realizaciones, Q es un átomo de oxígeno y tanto V_1 como V_2 son enlaces.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de la Fórmula (I) donde W es S, S(O) o $S(O)_2$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de la Fórmula (I) donde W está ausente.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde Q es NR_6.

En algunas realizaciones, R_6 es H.

En algunas realizaciones, R_6 es alquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones, R_6 está seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, isopropilo, y *n*-propilo.

En algunas realizaciones, R_6 es isopropilo.

En algunas realizaciones, R_6 es cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas realizaciones, R_6 está seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclopentilo.

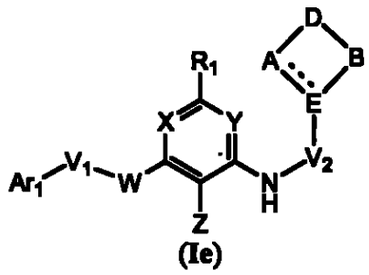
En algunas realizaciones, R_6 es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, Q es NH.

En algunas realizaciones, R_6 es ciclopropilmetilo.

216

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde Q es NH y pueden estar representados por la Fórmula (Ie) que se ilustra a continuación:

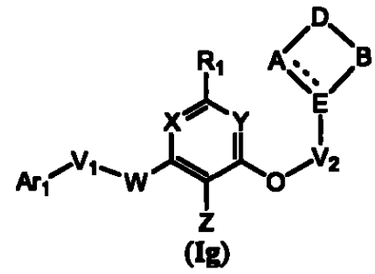


(Ie)

donde cada variable de la Fórmula (Ie) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, V_2 es un enlace.

En algunas realizaciones, Q es O.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en la cual Q es O (es decir, un átomo de oxígeno) y puede estar representado por la Fórmula (Ig) que se ilustra a continuación:



(Ig)

donde cada variable en la Fórmula (Ig) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, V_2 es un enlace. En algunas realizaciones, V_2 es $-CH_2-$. En otras realizaciones más, V_2 es $-CH_2CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en la cual Q es S, S(O) o $S(O)_2$.

En algunas realizaciones, Q es S.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales V_1 es un enlace.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde V_2 es un enlace.

-216-

En algunas realizaciones, V_1 y V_2 son ambos un enlace.

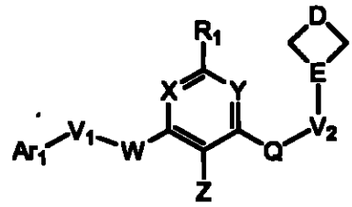
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde V_2 es $-CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde V_2 es $-CH_2CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales A y B son independientemente alquileno C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales tanto A como B son grupos alquileno C_1 donde A y B están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos metilo.

En algunas realizaciones, A y B son ambas $-CH_2-$. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden estar representados por la Fórmula (Ik) que se muestra a continuación:



(Ik)

donde cada variable en la Fórmula (Ik) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, tanto A como B son $-CH_2-$ y E es CH.

En algunas realizaciones, tanto A como B son $-CH_2-$, E es CH, y D es N-R_2.

En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$.

En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$, y E es CH.

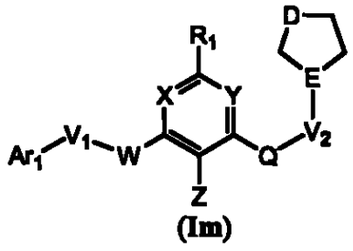
En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$, E es CH y D es N-R_2.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde A es un grupo alquileno C_1 y B es un grupo

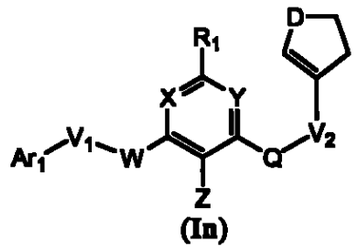
218

alquileno C_2 donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos metilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden estar representados por las Fórmulas (Im) e (In) respectivamente tal como se muestra a continuación:



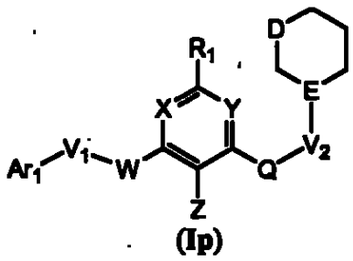
(Im)



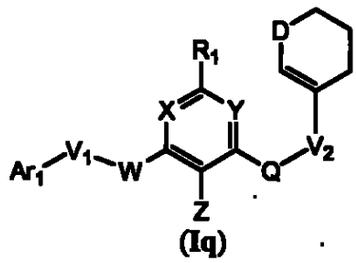
(In)

donde cada variable en las Fórmulas (Im) e (In) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$ y B es $-CH_2CH_2-$. En otras realizaciones, A es $-CH_2-$, B es $-CH_2CH_2-$, y V_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales A es un grupo alquileno C_1 y B es un grupo alquileno C_3 donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2-$ o -CH- y B es $-CH_2CH_2CH_2-$ y puede estar representada por las Fórmulas (Ip) e (Iq) respectivamente como se muestran a continuación:



(Ip)

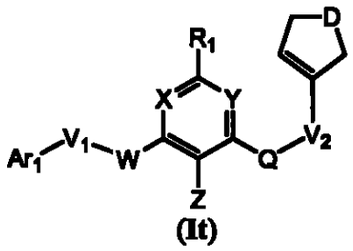


(Iq)

donde cada variable en las Fórmulas (Ip) e (Iq) tiene el mismo significado aquí descripto, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en la cual A es un grupo alquileno C_2 y B es un grupo alquileno C_1 donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos metilo

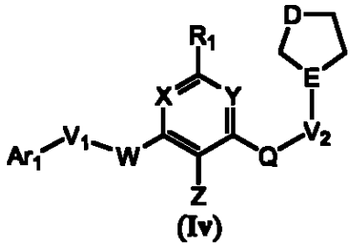
y B está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo. En algunas realizaciones, -CHCH$_2$-y B es -CH$_2$-; estas realizaciones pueden estar representadas por la Fórmula (It) que se muestra a continuación:



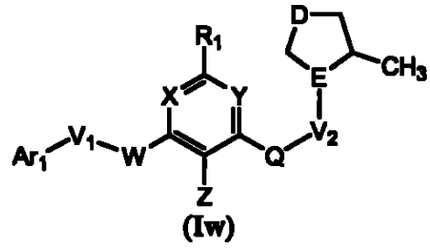
(It)

donde cada variable en la Fórmula (It) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*.

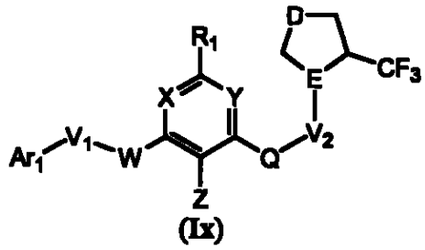
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales A es CH$_2$ y B es -CH$_2$CH$_2$-, -CH$_2$CH(CH$_3$)-, -CH(CH$_3$)CH$_2$-, -CH$_2$CH(CF$_3$)- o -CH(CF$_3$)CH$_2$-. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están representadas por las Fórmulas (Iv), (Iw) e (Ix) que se muestran a continuación:



(Iv)



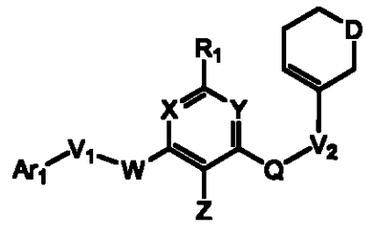
(Iw)



(Ix)

donde cada variable en las Fórmulas (Iv), (Iw) e (Ix) tiene el mismo significado descripto aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, D es N-R$_2$. En otras realizaciones, D es N-R$_2$ donde R$_2$ está representada por la Fórmula (D). En otras realizaciones, D es N-R$_2$ donde R$_2$ es -C(O)OalquiloC$_{1-8}$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales A es un grupo alquileno C_3 y B es un grupo alquileno C_1 donde A está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos metilo y B está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CHCH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$ y está representado por la Fórmula (IIa) que se muestra a continuación:



(IIa)

donde cada variable en la Fórmula (IIa) tiene el mismo significado descripto aquí, *supra* e *infra*.

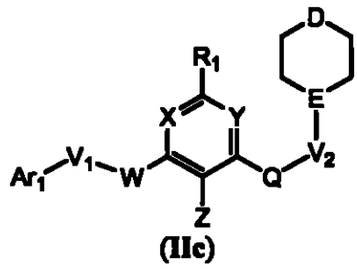
En algunas realizaciones, tanto A como B son $-CH_2CH_2-$.

En algunas realizaciones, tanto A como B son $-CH_2CH_2-$ y E es CH.

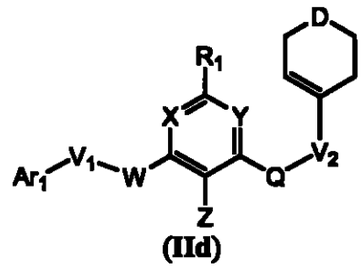
En algunas realizaciones, tanto A como B son $-CH_2CH_2-$, E es CH, y D es N-R_2.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde tanto A como B son grupos alquileno C_2 donde A y B están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos metilo.

En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2-$ o $-CHCH_2-$ y B es $-CH_2CH_2-$. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden estar representados por las Fórmulas (IIc) y (IId) que se muestran a continuación:



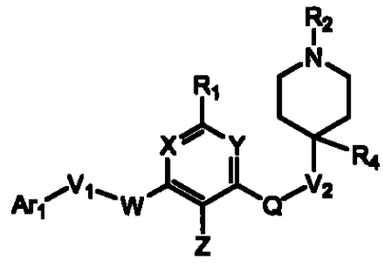
(IIc)



(IId)

donde cada variable en la Fórmulas (IIc) y (IId) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, A y B son ambas

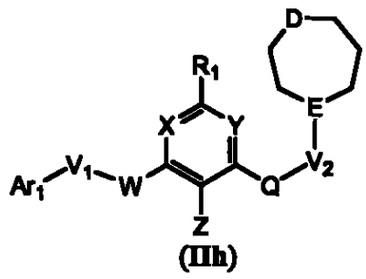
$-CH_2CH_2-$, D es $N-R_2$, y E es CR_4; estas realizaciones están representadas por la Fórmula (IIf) que se muestra a continuación:



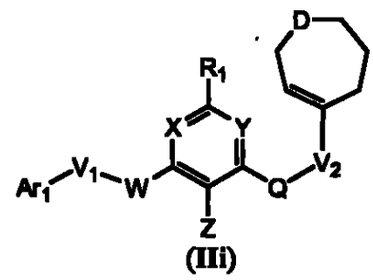
(IIf)

donde cada variable en la Fórmula (IIf) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIf) y R_4 es H. En otra realización, V_2 es un enlace. En una realización más, V_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales A es un grupo alquileno C_2 y B es un grupo alquileno C_3 donde A y B están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2-$ o $-CHCH_2-$ y B es $-CH_2CH_2CH_2-$ y puede estar representada por las Fórmulas (IIh) y (IIi) que se muestran a continuación:



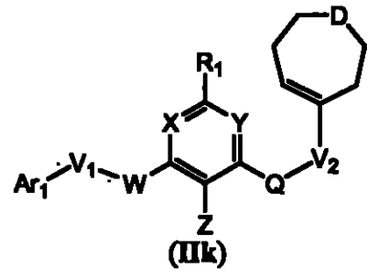
(IIh)



(IIi)

donde cada variable en las Fórmulas (IIh) y (IIi) tiene el mismo significado descripto aquí, *supra* e *infra*.

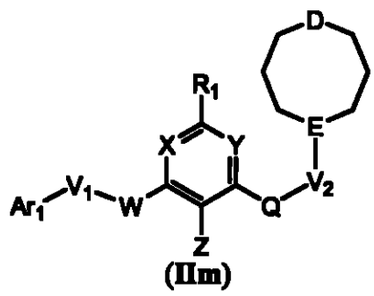
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde A es un grupo alquileno C_3 y B es un grupo alquileno C_2 donde A y B están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CHCH_2CH_2-$ y B es $-CH_2CH_2-$; estas realizaciones pueden estar representadas por la Fórmula (IIk) que se muestra a continuación:



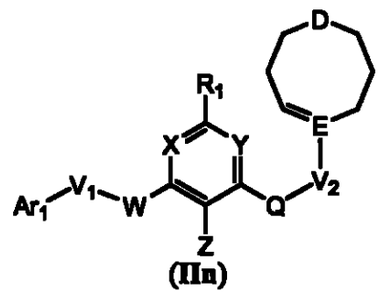
(IIk)

donde cada variable en la Fórmula (IIk) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales tanto A como B son grupos alquileno C_3 donde A y B están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos metilo. En algunas realizaciones, A es $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CHCH_2CH_2-$ y B es $-CH_2CH_2CH_2-$ y están representadas por las Fórmulas (IIm) y (IIn) respectivamente tal como se muestra a continuación:



(IIm)



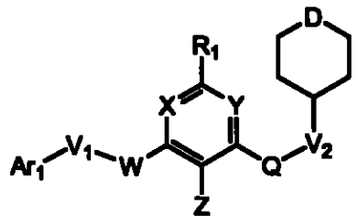
(IIn)

donde cada variable en las Fórmulas (IIm) y (IIn) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales ---- es un enlace simple.

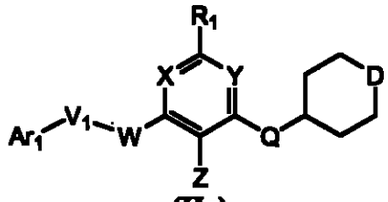
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales E es un átomo de nitrógeno (es decir, N).

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde E es CR_4. En algunas realizaciones, R_4 es H y pueden estar representadas por la Fórmula (IIp) que se muestra a continuación:



(IIp)

donde cada variable en la Fórmula (IIp) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En otras realizaciones, V_2 es un enlace que está representado por la Fórmula (IIr):



(IIr)

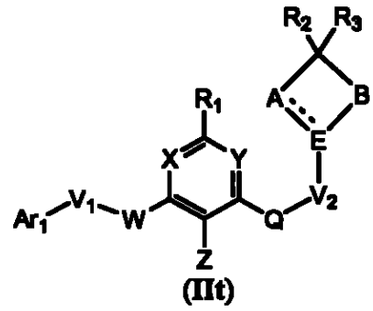
donde cada variable en la Fórmula (IIr) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen la Fórmula (IIr) y Q es NH. En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIr) y Q es O (es decir, un átomo de oxígeno).

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de Fórmula (I) en los cuales ---- es un doble enlace. Se entiende que cuando ---- es un doble enlace, entonces E es C (es decir, un átomo de carbono) y no N (es decir, un átomo de nitrógeno).

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales V_2 es un grupo CH_2 o CH_2CH_2.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales V_1 es un enlace y V_2 es un grupo CH_2 o CH_2CH_2.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales D es CR_2R_3 y pueden estar representadas por la Fórmula (IIt) que se muestra a continuación:



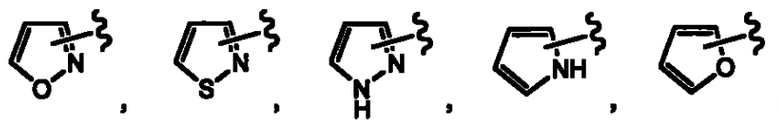
(IIt)

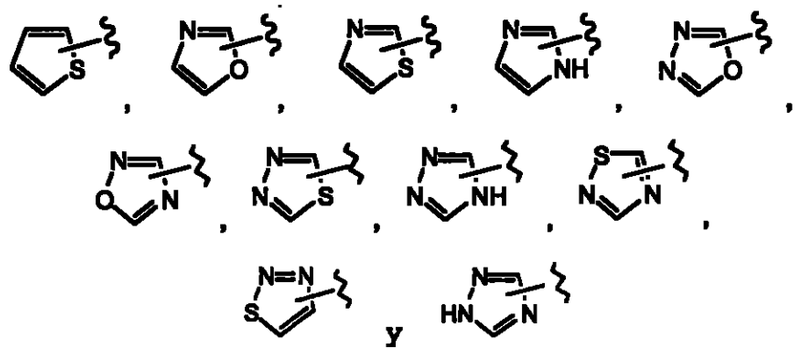
donde cada variable en la Fórmula (IIt) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula (IIt) y R_2 está seleccionado del grupo que consiste en H, amino, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno e hidroxilo. En algunas realizaciones R_2 es $-NR_{23}C(O)O$-(alquilo C_{1-8}) o $-OC(O)NR_{23}$-(alquilo C_{1-8}). En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2(CH_2)_2CH_3$, amino, carboxamida, carboxi, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, OCF_3, $OCHF_2$, CF_3, CHF_2 y F. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-8}, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en 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 realizaciones,

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en 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 realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en 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 realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo 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 realizaciones R_2 es un heteroarilo que comprende 5 átomos en el anillo aromático y está representado por las siguientes fórmulas:

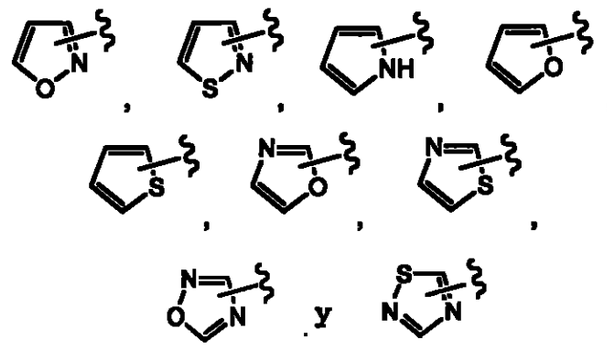
TABLA 2A





en las cuales el heteroarilo de 5 miembros está unido en cualquier posición disponible del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo puede estar unido a uno de los nitrógenos del anillo (es decir, del grupo imidazol-1-ilo) o a un anillo de carbono (es decir, un grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidadazol-5-ilo). En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo pero sin limitarlo a los que se muestran en la TABLA **2A**, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

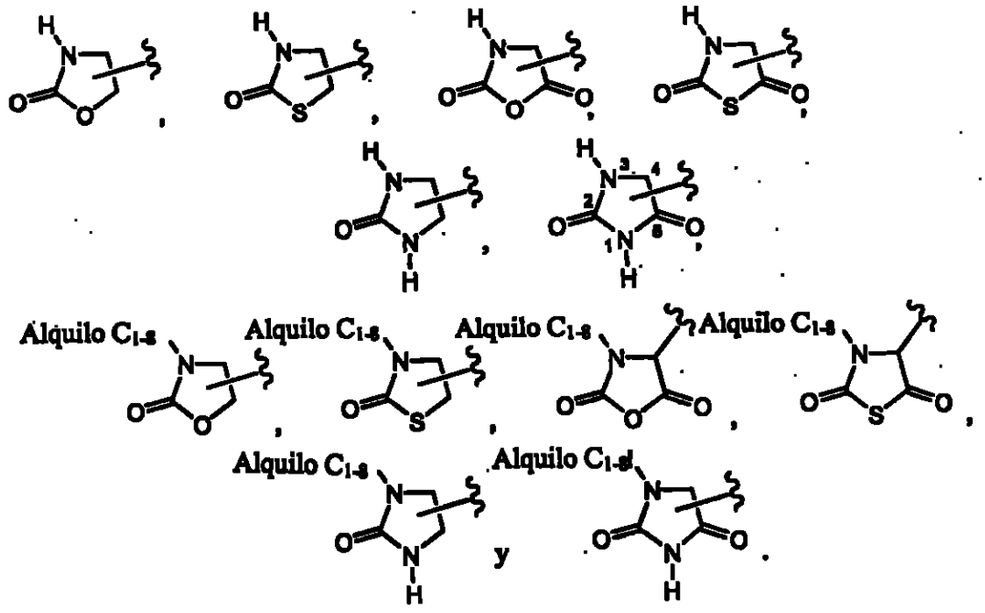
En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo que comprende 5 átomos en el anillo aromático y que está representado por las siguientes fórmulas:



en las cuales un heteroarilo de 5 miembros está unido en cualquier posición disponible del anillo tal como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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_{2-8}, 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.

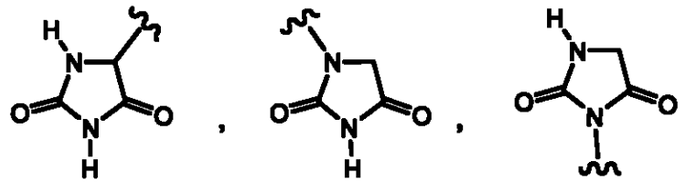
En algunas realizaciones R_2 es un grupo heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2B.

TABLA 2B



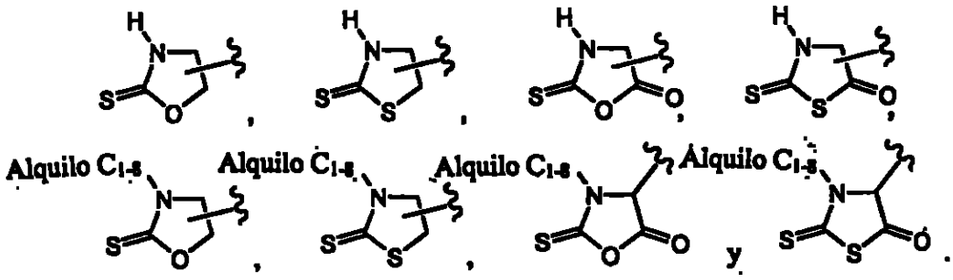
Se comprenderá que cualquiera de los grupos heterocíclicos que se muestran en las TABLAS 2B a 2E pueden estar unidos a cualquier carbono del

anillo o nitrógeno del anillo de acuerdo a lo que permitan las respectivas fórmulas a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, un grupo 2,5-dioxo-imidazolidinilo puede estar unido al carbono del anillo o a cualquiera de los dos nitrógenos del anillo para proporcionar las siguientes fórmulas, respectivamente:



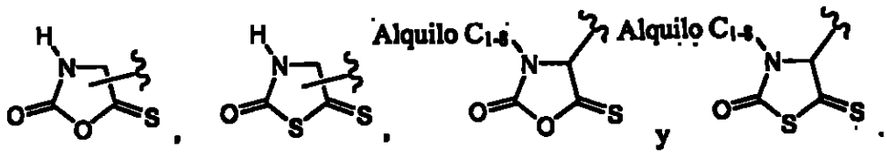
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas de la TABLA 2C.

TABLA 2C



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

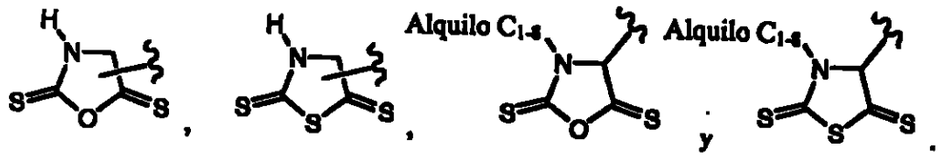
TABLA 2D



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

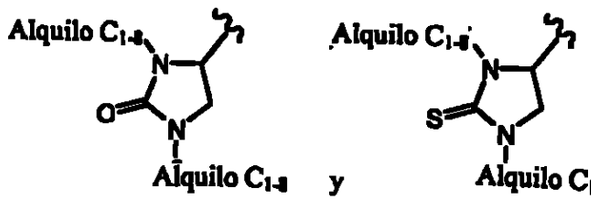
228

TABLA 2E



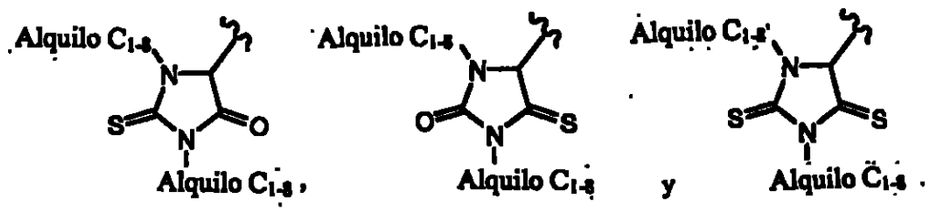
En algunas realizaciones R_2 es un heterocíclico representado, por ejemplo, por las fórmulas en la TABLA 2F donde el grupo alquilo C_{1-6} en los respectivos átomos de nitrógeno del anillo pueden ser iguales o diferentes.

TABLA 2F



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

TABLA 2G

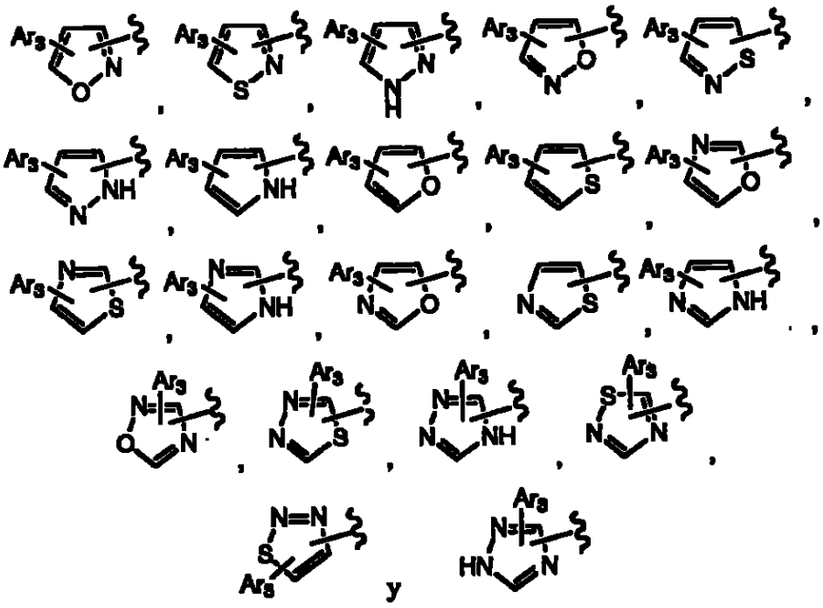


Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (IIt) y R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, 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 realizaciones, Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo y dicho fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, ciano, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro.

En algunas realizaciones Ar_2 es un heteroarilo que comprende 5 átomos en el anillo aromático y están representadas por las siguientes fórmulas que se muestran en la TABLA 3.

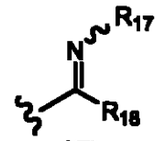
TABLA 3



donde e heteroarilo de 5 miembros está unido en cualquier posición del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo puede estar unido a uno de los nitrógenos del anillo (es decir, al grupo imidazol-1-ilo) o a uno de los carbonos del anillo (es decir al grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo) y Ar_3 es está unido a cualquier átomo del anillo disponible remanente. En algunas realizaciones, Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas realizaciones, Ar_2 es un fenilo y Ar_3 es heteroarilo (tal como un heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A, *supra*). En algunas realizaciones el heteroarilo y el fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde D es CR_2R_3, o R_2 es la Fórmula (C):

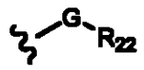


(C)

donde:

R_{17} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y R_{18} es F, Cl, Br o CN. En algunas realizaciones, R_{17} es alquilo C_{1-8} y R_{18} es F, Cl o CN.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales D es CR_2R_3 y R_2 es Fórmula (D):



(D)

donde:

G es C(O), $C(O)NR_{23}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{23}$, C(S)O, OC(S), $CR_{23}R_{24}$, O, S, S(O) o $S(O)_2$; donde R_{23} y R_{24} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_2 es la Fórmula (D) y G es C(O),

$C(O)NR_{23}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{23}$, C(S)O, OC(S) o $CR_{23}R_{24}$. En algunas realizaciones, R_{22} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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 realizaciones, la Fórmula (D) (es decir, -G-R_{22}) está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)C(CH_3)_3$, $C(O)CH_2C(CH_3)_3$, CH3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)NH(CH_2CH_3)_2$, CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$ y $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

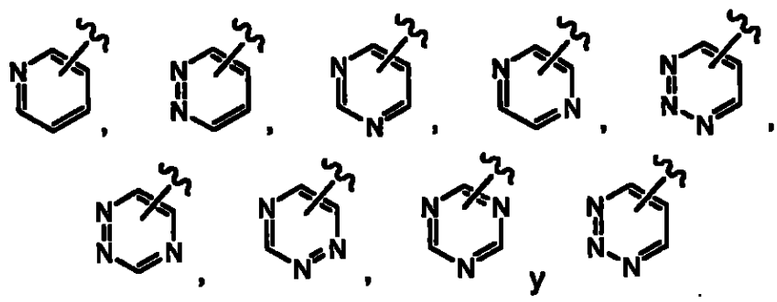
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de Fórmula (I) en los cuales R_2 es la Fórmula (D) y G es C(O), $C(O)NR_{23}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{23}$, C(S)O, OC(S) o $CR_{23}R_{24}$. En algunas realizaciones, R_{22} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_2 es la Fórmula (D) y G es C(O), $C(O)NR_{23}$, C(O)O, OC(O), C(S), $C(S)NR_{23}$, C(S)O, OC(S) o $CR_{23}R_{24}$. En algunas realizaciones, R_{22} es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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 realizaciones, R_{22} es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, tal como el que

se muestra en la TABLA 2A *supra*. En algunas realizaciones, R_{22} es 1-metil-1H-imidazol-4-ilo o 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, R_{22} es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, los heteroarilos de 6 miembros que se muestran en la TABLA 4:

TABLA 4



en las cuales el grupo heteroarilo está unido a cualquier carbono del anillo. En algunas realizaciones, R_{22} está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones R_{22} es piridinilo.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_{23} y R_{24} son independientemente H o alquilo C_{1-2}.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_2 es la Fórmula (D) y G es O, S, S(O) o $S(O)_2$. En algunas realizaciones, R_{22} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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 realizaciones, la Fórmula (D) (es decir, -G-R_{22}) está seleccionado del grupo que consiste en: OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2(CH_2)_2CH_3$, SCH_3, SCH_2CH_3, $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$,

233

$SCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$ y $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

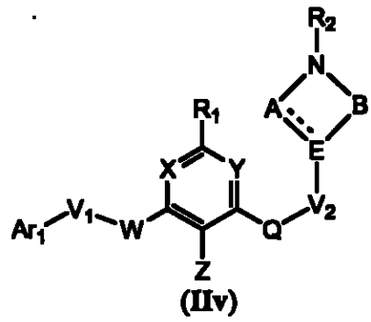
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_2 es la Fórmula (D) y G es O, S, S(O) o $S(O)_2$. En algunas realizaciones, R_{22} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_2 es la Fórmula (D) y G es O, S, S(O) o $S(O)_2$. En algunas realizaciones, R_{22} es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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 realizaciones, R_{22} es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, tal como se muestra en la TABLA 2A *supra*. En algunas realizaciones, R_{22} es un heteroarilo de 6 miembros, tal como se muestra en la TABLA 4 *supra*. En algunas realizaciones, R_{22} está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, En algunas realizaciones R_{22} es piridinilo.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_3 es H.

En lagunas realizaciones, D es $N\text{-}R_2$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos en los cuales D es $N\text{-}R_2$ y están representados por la Fórmula (IIv):



(IIv)

en la cual cada variable de la Fórmula (IIv) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, R_2 es alquilo C_{1-8}, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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 realizaciones, R_2 es piridilo. En algunas realizaciones R_2 es 2-piridilo. En algunas realizaciones R_2 está seleccionado del grupo que consiste en $CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ y $CH_2(CH_2)_4CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en: CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, y $CH_2(CH_2)_3CH_3$. En algunas realizaciones, R_2 está seleccionada del grupo que consiste en 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 realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en 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 realizaciones, R_2 es CH_2-ciclopropilo. En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en CH_2OCH_2-ciclopropilo, CH_2OCH_2-ciclobutilo, CH_2OCH_2-ciclopentilo, CH_3OCH_2-ciclohexilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclopropilo, CH_2-OCH_2CH_2-ciclobutilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclopentilo, $CH_2OCH_2CH_2$-ciclohexilo, $CH_2CH_3OCH_2$-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 realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo 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.

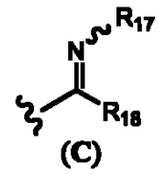
En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula (IIv) y R_2 es un heteroarilo que comprende 5 átomos en el anillo aromático seleccionados del grupo que se muestra en la Tabla 2A. En algunas realizaciones R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, 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 realizaciones, R_2 es un heteroarilo seleccionado del grupo pero no limitado al grupo en la TABLA 2A. En alunas realizaciones, R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-8}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, 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 realizaciones, R_2 es un heterocíclico seleccionado del grupo que se muestra en la TABLA 2B a TABLA 2G.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (IIv) y R_2es $-Ar_2$-Ar_3 donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, y nitro. En algunas realizaciones, Ar_2 es un heteroarilo que comprende 5 átomos en el anillo aromático y que está seleccionado del grupo que se muestra en la TABLA 3. En algunas realizaciones Ar_2 es un heteroarilo y Ar_3 es fenilo. En algunas realizaciones, Ar_2 es fenilo y Ar_3 es heteroarilo (tales como heteroarilo seleccionado de la TABLA 2A o TABLA 4, *supra*). En algunas realizaciones, el heteroarilo y el fenilo están opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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.

237

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales D es N-R_2. En algunas realizaciones, R_2 es la Fórmula (C):



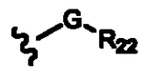
(C)

en la cual:

R_{17} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y R_{18} es F, Cl, Br o CN. En algunas realizaciones, R_{17} es alquilo C_{1-8} y R_{18} es F, Cl o CN.

En algunas realizaciones, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *iso*-butoxicarbonilo, y *n*-pentiloxicarbonilo. En algunas realizaciones, R_2 es *iso*-propoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de Fórmula (I) en los cuales D es N-R_2. En algunas realizaciones, R_2 es la Fórmula (D):



(D)

en la cual:

G es C(O), C(O)NR_{23}, C(O)O, C(S), C(S), C(S)NR_{23}, C(S)O, $CR_{23}R_{24}$ o $S(O)_2$; donde R_{23} y R_{24} son independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados en el grupo que consiste en

R_2 es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste enacilo 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}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

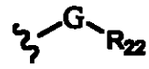
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la fórmula (I) donde D es N-R_2. En algunas realizaciones, R_2 es la Fórmula (D) y R_{22} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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 realizaciones, D es N-R_2 donde R_2 tiene la Fórmula (D) (es decir, -G-R_{22}) está seleccionado del grupo que consiste en: $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)C(CH_3)_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $C(O)NS(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $C(O)NH(CH_2CH_3)_2$, CO_2CH_3, $CO_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$ y $CO_2CH_2(CH_2)_2CH_3$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales D es N-R_2. En algunas realizaciones, R_2 es la Fórmula D y R_{22} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde D es N-R_2. En algunas realizaciones, R_2 es la Fórmula (D) y R_{22} es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4},

alquilo C_{1-7}, 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 realizaciones, R_{22} está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en algunas realizaciones, R22 es piridinilo.

En algunas realizaciones, R_2 es un grupo de Fórmula (D):



(D)

G es $-CR_{23}R_{24}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{23}-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-S(O)_2-$, o un enlace; donde R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y

R_{22} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureilo C_{1-4}, haloalcoxi

240

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 realizaciones, la Fórmula (D) es $-C(O)OR_{22}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (D) es $-C(O)R_{22}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (D) es $-CR_{23}R_{24}-R_{22}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (D) es $-R_{22}$ (es decir, -G- es un enlace).

En algunas realizaciones, la Fórmula (D) es $-S(O)_2R_{22}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (D) es $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$.

En algunas realizaciones, la Fórmula (D) es $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$.

En algunas realizaciones, R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

En algunas realizaciones, R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, o cicloalquilo C_{3-7} cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico.

En algunas realizaciones, R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, o cicloalquilo C_{3-7} donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, y halógeno.

En algunas realizaciones, R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, o cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas realizaciones, R_2 es $-C(O)R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada opcionalmente sustituido con 1 a 5

242

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fénix, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

En algunas realizaciones, R_2 es $-C(O)R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7} y fenoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

En algunas realizaciones, R_2 es $-CH_2R_{22}$, o $-R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

En algunas realizaciones, R_2 es $-CH_2R_{22}$, o $-R_{22}$, y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4} carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, e hidroxilo.

R_2 es $-S(O)_2R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7},

fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

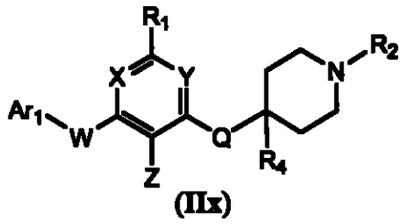
En algunas realizaciones, R_2 es $-S(O)_2R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, o heteroarilo y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 alquilo C_{1-7}. En algunas realizaciones, R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ donde R_{23} y R_{24} son cada una independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada una opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

En algunas realizaciones, R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ donde R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{22} es fenilo, heteroarilo, o heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, ciano, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, y fenilo.

R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$ y donde R_{23}, R_{24} y R_{25} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada una opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

En algunas realizaciones, R_2 es $-CH_2C(O)NHR_{22}$ donde R_{22} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, haloalquilo C_{1-4}, y halógeno.

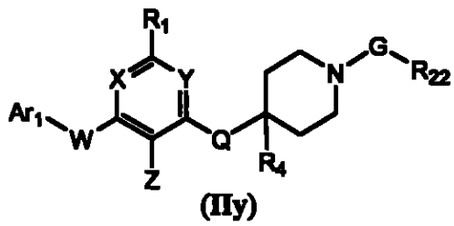
En algunas realizaciones, A y B son ambos $-CH_2CH_2-$, D es NR_2, E es CR_4, ---- es un enlace simple y V_1 y V_2 son ambos dobles enlaces; estas realizaciones pueden estar representadas por la Fórmula (IIx) que se muestra a continuación:



(IIx)

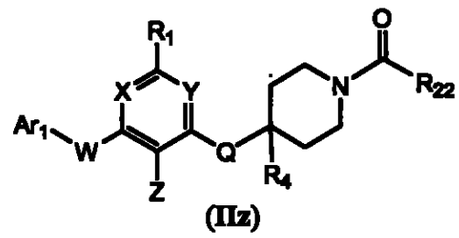
en la cual cada variable en la Fórmula (IIx) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIx) y W es NR_5. En algunas realizaciones, R_5 es H. En algunas realizaciones, Z es ciano. En algunas realizaciones, Q es NR_6, O, S, S(O) o $S(O)_2$. En algunas realizaciones más, Q es NH o O.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen la Fórmula (IIx) donde R_2 es la Fórmula (D); estás realizaciones pueden estar representadas por la Fórmula (IIy) que se muestra a continuación:



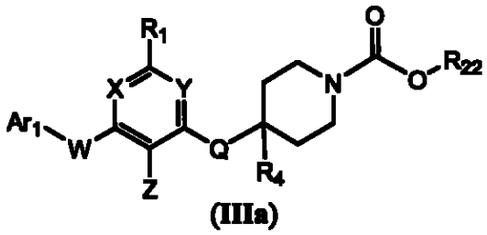
(IIy)

en la cual cada variable en la Fórmula (IIy) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, G es C(O), $C(O)NR_{23}$, C(O)O, C(S), $C(S)NR_{23}$, C(S)O, $CR_{23}R_{24}$ o $S(O)_2$. En algunas realizaciones, G es C(O) y puede estar representada por la Fórmula (IIz) que se muestra a continuación:



(IIz)

en la cual cada variable en la Fórmula (IIz) tiene le mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*. En algunas realizaciones, G es C(O)O y puede representarse por la Fórmula (IIIa) que se muestra a continuación:



(IIIa)

en la cual cada variable en la Fórmula (IIIa) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIz) o (IIIa) y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, 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, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas realizaciones, los compuestos tiene cualquiera de las Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{22} es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8},

dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen cualquiera de las Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{22} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, el fenilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, y halógeno. En algunas realizaciones, el fenilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4} y halógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen cualquiera de las Fórmulas (IIz) o (IIIa) y R_{22} es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, 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, hidroxilo, hidroxilamino y nitro. En algunas realizaciones, el heteroarilo está sustituido con 1

246

a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxamida, carboxi, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, y halógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4} y halógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, tal como se muestra en la TABLA 2A, *supra*. En algunas realizaciones, el heteroarilo, es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, tal como se muestra en la TABLA 4, *supra*. En algunas realizaciones, el heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo.

En algunas realizaciones, R_{22} es 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, o 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la Fórmula (IIy), (IIx) o (IIIa) y W es NR_5. En algunas realizaciones, R_5 es H. En algunas realizaciones, Z es ciano. En algunas realizaciones, Q es NR_6, O, S, S(O) o $S(O)_2$. En otras realizaciones más, Q es NH o O.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales D es O, S, S(O) o $S(O)_2$.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde R_{23} y R_{24} son independientemente H o alquilo C_{1-2}. En algunas realizaciones, R_{23} y R_{24} son H.

En algunas realizaciones, Z está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico, e hidroxicarbamimidoilo, donde alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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_{1-4}, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4},

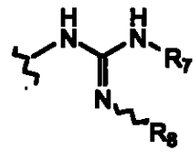
haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde dicho alquilo C_{1-7} está opcionalmente sustituido con amino.

En algunas realizaciones, Z está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico, e hidroxicarbamimidoilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH_2NH_2$.

En algunas realizaciones, Z está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, C≡CH, $NHS(O)_2CH_3$, amino, carbamimidoilo, ciano, ciclopropilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 5-aminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, e hidroxicarbamimidoilo.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Z está seleccionado del grupo que consiste en 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, formilo, arilo, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilcarboxamida C_{1-4}, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo. En algunas realizaciones, Z está seleccionado del grupo que consiste en 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, ciano, CF_3, CF_2CF_3, nitro y 1*H*-tetrazol-5-ilo. En algunas realizaciones, Z está seleccionada del grupo que consiste en carboxi, CF_3, nitro y 1*H*-tetrazol-5-ilo. En algunas realizaciones, Z es ciano. En otras realizaciones más, Z es formilo [es decir -C(O)H].

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Z es la Fórmula (A):



(A)

en la cual:

R_7 es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}; y R_8 es H, nitro o nitrilo. En algunas realizaciones, R_7 es H o alquilo C_{1-8}.

i-248

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_1, R_7 y R_8 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, amino, cicloalquilo C_{3-7} y haloalquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_1, R_7 y R_8 son independientemente H, halógeno o amino. En otras realizaciones adicionales, R_1, R_7 y R_8 son H.

En algunas realizaciones, Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-8}, y halógeno.

En algunas realizaciones, Ar_1 es arilo.

En algunas realizaciones, Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alqulamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno,

heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de acilsulfonamida C_{1-6} acilsulfonamida, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} son cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en C_{1-4} alcoxi e hidroxi; y R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

En algunas realizaciones, Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamina C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfoniloxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consisten en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo

C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-8}, y halógeno.

En algunas realizaciones, Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, y halógeno.

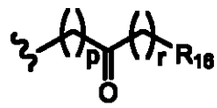
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Ar_1 es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente sustituido con R_{11}. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en H, acilo C_{1-5}, alcoxi 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, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno y sulfonamida. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$,

751

$C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, 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 realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en amino, arilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y haloalquiltio C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en fenilsulfonilo, 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 realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en heterocíclico, heteroarilo, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi y fenilo. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-1λ^4-tiomorfolin-4-il, 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-tioxotiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxotiazolidin-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 realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en 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, pirazol1-ilo, 1H-pirazol3-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 realizaciones, R_{11} es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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 realizaciones, R_{11} es alquilsulfonilo C_{1-}

$_4$ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, carboxamida, heteroarilo, heterocíclico y fenilo. En algunas realizaciones, el alquilsulfonilo C_{1-4} está sustituido con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en 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, pirazol1-ilo, 1H-pirazol3-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 realizaciones, R_{11} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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, C_{1-4} haloalcoxi, haloalquilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_{11} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la a presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Ar_1 es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente sustituido con R_{11}. En algunas realizaciones, R_{11} es un grupo de Fórmula (B):



(B)

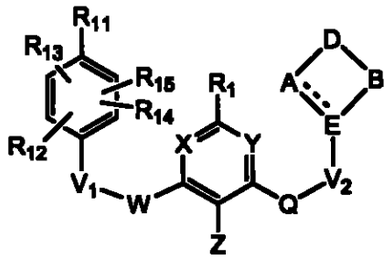
en la cual:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y R_{16} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o

fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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. En algunas realizaciones, p = 0 y r = 0. En algunas realizaciones, R_{16} es heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo e hidroxilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en 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, pirazol1-ilo, 1H-pirazol3-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 realizaciones, p = 0 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{16} es carbo-alcoxi C_{1-6} o carboxi. En algunas realizaciones, p = 2 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{16} es H, acilo C_{1-5} o alquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Ar_1 es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo está opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}. En algunas realizaciones, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenece a los compuestos de la Fórmula (I) donde Ar_1 es fenilo y R_{11} está sustituido en la posición para en el fenilo; estas realizaciones pueden estar representadas por la Fórmula (IIIc) que se muestra a continuación:

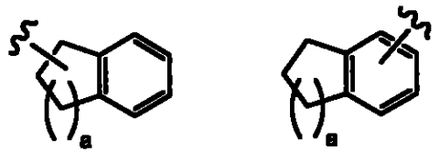


(IIIc)

donde cada variable en la Fórmula (IIIc) tiene el mismo significado que se describe aquí, *supra* y *infra*.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) donde Ar_1 es fenilo y dos grupos R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} adyacentes, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo y cicloalquenilo o heterocíclico de 5-, 6- o 7-miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5-, 6- o 7-miembros está opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, el fenilo y dos grupos R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} un cicloalquilo de 5-, 6- o 7-miembros representado en la TABLA 5:

TABLA 5



en la cual "a" es 1, 2 o 3 para proporcionar un cicloalquilo de 5-, 6- o 7-miembros fusionado junto con el grupo fenilo donde dos de los carbonos del anillo son compartidos entre el grupo cicloalquilo y fenilo. En algunas realizaciones, 1, 2, o 3 carbonos del anillo son reemplazados con un heteroátomo seleccionado de, pero no limitado a, O, S, y N, donde N está sustituido con H o alquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo fenilo conjuntamente es un grupo 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 6 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 6 miembros con el

grupo fenilo conjuntamente es un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo fenilo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico de 7 miembros con el grupo fenilo conjuntamente es un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo.

En algunas realizaciones, Ar_1 es heteroarilo.

En algunas realizaciones, Ar_1 es piridílo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} alcoxi e hidroxi; y R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno opcionalmente independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

En algunas realizaciones, Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1

a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi; y R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

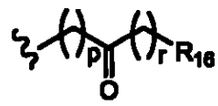
En algunas realizaciones, Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi; y R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{11}. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, 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}, carboxamida, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno y sulfonamida. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, 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 realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en amino, arilsulfonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y haloalquiltio C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en fenilsulfonilo, 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 realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en heterocíclico, heteroarilo, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi y fenilo. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en 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-tioxotiazolidin-5-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, 3-metil-4-oxo-2-tioxotiazolidin-5-ilo, 3-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilo, 3-etil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilo, y 3-etil-4-oxo-2-tioxotiazolidin-5-ilo. En algunas realizaciones, R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en 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, pirazol1-ilo, 1H-pirazol3-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 realizaciones, R_{11} es alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-4}, opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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 realizaciones, R_{11} es alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, carboxamida, heteroarilo, heterocíclico y fenilo. En algunas realizaciones, el alquilsulfonilo C_{1-4}

está sustituido con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en 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, pirazol1-ilo, 1H-pirazol3-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 realizaciones, R_{11} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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} y hidroxilo. En algunas realizaciones, R_{11} es arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{11}. En algunas realizaciones, R_{11} tiene la Fórmula (B):



(B)

en la cual:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 o 3; y R_{16} es H, acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamia C_{2-8}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, alquinilo C_{2-8}, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} e hidroxilo. En algunas realizaciones, p = 0 y r = 0. En algunas realizaciones, R_{16} es heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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. En algunas realizaciones, el heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en 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, pirazol1-ilo, 1H-pirazol3-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 realizaciones, p = 0 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{16} es carbo-alcoxi C_{1-6} o carboxi. En algunas realizaciones, p = 2 y r = 1. En algunas realizaciones, R_{16} es H, acilo C_{1-5} o alquilo C_{1-6}.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}. En algunas realizaciones, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, acilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilureilo C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi y haloalquilo C_{1-4}.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Ar_1 es heteroarilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} donde dos grupos adyacentes R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5-, 6- o 7-miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5-, 6- o 7-miembros está opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 5 miembros con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 6-miembros con el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, los dos grupos adyacentes forman un grupo heterocíclico de 7-miembros con el grupo heteroarilo.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales R_4, R_5 y R_6 son independientemente H o CH_3.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales X es N.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales Y es N.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en la cual X es N e Y es CH.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen al compuesto de Fórmula (I) en el cual X es CH e Y es N.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales X e Y son N.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales X e Y son CH.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales:

A y B son cada uno independientemente $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 es un enlace;

V_2 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o un enlace

W y Q son cada uno independientemente NH o O;

X y Y son cada uno independientemente N o CH, con la condición de que si cualquiera de X o Y es CH entonces el otro es N;

Z está seleccionado del grupo que consiste en nitro, acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico, e hidroxicarbamimidoilo, donde dicho heterocíclico que está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH_2NH_2$;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-CH_2R_{22}$, $-R_{22}$, $-S(O)_2R_{22}$, $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$, o

$-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$, donde R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1 a 5

261

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico; y R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6};

Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la fórmula (I) en los cuales:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

263

W y Q son cada uno independientemente NH u O;

X e Y son ambos N;

Z está seleccionado del grupo que consiste en nitro, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, C≡CH, $NHS(O)_2CH_3$, amino, carbamimidoílo, ciano, ciclopropilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 5-aminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, e hidroxicarbamimidoílo;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, donde R_{22} es alquilo C_{1-8}, o cicloalquilo C_{3-7} cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, e hidroxilo;

Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15};
donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heteroxíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi, donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la fórmula (I) en los cuales:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es $N-R_2$;

263

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W es NH;

Q es O;

X e Y son ambos N;

Z es nitro, ciano, $C(O)CH_3$, amino, CH_3, CH_2CH_3, o C≡CH;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, o $-S(O)_2R_{22}$ donde R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico;

Ar_1 es fenilo, 3-piridilo, o 2-piridilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15},

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoílo dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico,hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} son cada uno independientemente CH_3 o F.

26

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los compuestos de la fórmula (I) donde:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W y Q son ambos O;

X e Y son ambos N;

Z está seleccionado del grupo que consiste en CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo, o C≡CH;

R_2 es $-C(O)R_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, $-CH_2C(O)R_{22}$, o $-CH_2C(O)NR_{22}$, donde R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fenoxi, donde dicho alquilo C_{1-7}, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico;

Ar_1 es fenilo, 2-piridilo, o 3-piridilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15},

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoílo, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, heteroarilo, hidroxilo, y fosfonooxi, donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

265

R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, y halógeno.

En algunas realizaciones, en los compuestos de la presente invención R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en:

sulfamoílo [$-S(O)_2-NH_2$],

acetilsulfamoílo [$-S(O)_2NHC(O)CH_3$],

propionilsulfamoílo [$-S)O)_2NHC(O)CH_2CH_3$],

butirilsulfamoílo [$-S(O)_2NHC(O)CH_2CH_2CH_3$],

pentanoilsulfamoílo [$-S(O)_2NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$],

metansulfonilo [$-S(O)_2CH_3$],

etansulfonilo [$-S(O)_2CH_2CH_3$],

propano-1-sulfonilo [$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$],

hidroximetilo ($-CH_2OH$);

2-hidroxietilo ($-CH_2CH_2OH$);

3-hidroxipropilo ($-CH_2CH_2CH_2OH$);

4-hidroxi-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$);

fosfonooximetilo [$-CH_2OP(O)(OH)_2$];

2-fosfonooxi-etilo [$-CH_2CH_2OP(O)(OH_2$];

3-fosfonooxi-propilo [$-CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$]; y

4-fosfonooxi-butilo [$-CH_2CH_2CH_2CH_2OP(O)(OH)_2$].

En algunas realizaciones R_{11} es metoxi, etoxi, isobutoxi o 3-metilbutoxi.

En algunas realizaciones, R_{11} es piridilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, halógeno o hidroxilo.

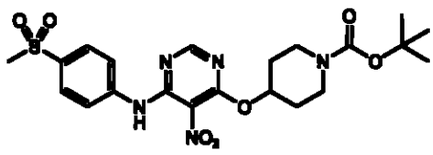
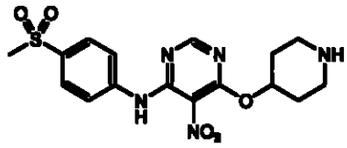
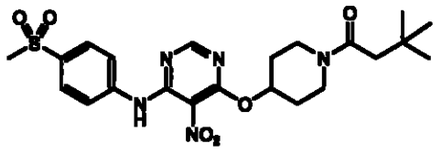
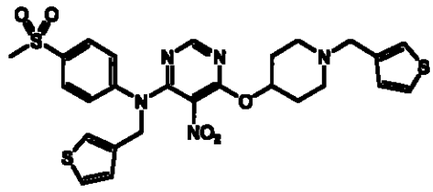
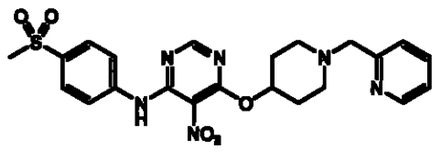
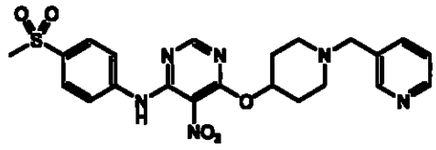
En algunas realizaciones, R_{11} es 2-piridilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, halógeno o hidroxilo.

En algunas realizaciones, R_{11} es 3-piridilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, halógeno o hidroxilo.

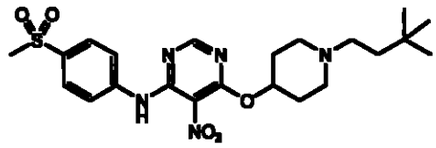
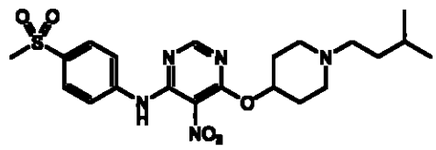
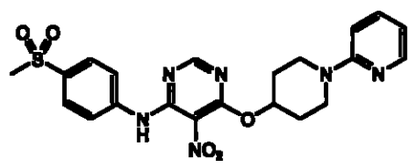
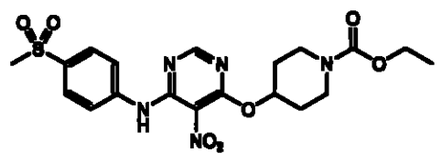
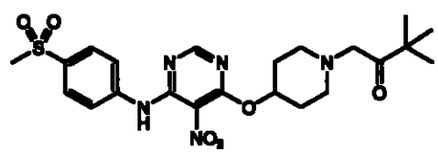
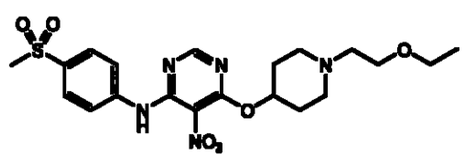
Algunas realizaciones de la presente invención incluyen uno o más de los compuestos ilustrados en TABLAS A, B, C, D y E; estas TABLAS se muestran a continuación:

264

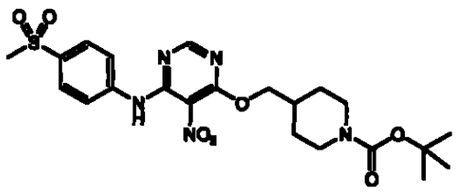
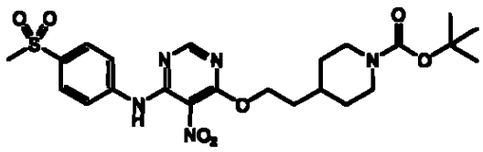
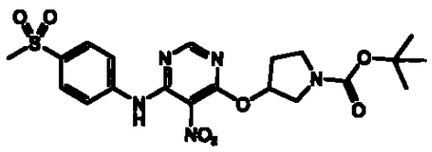
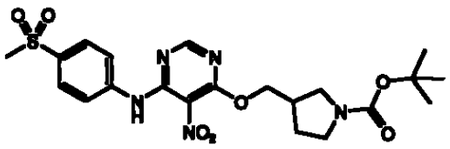
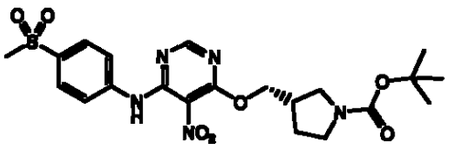
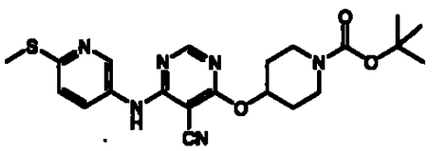
TABLA A

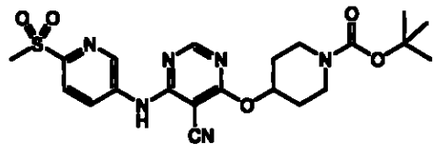
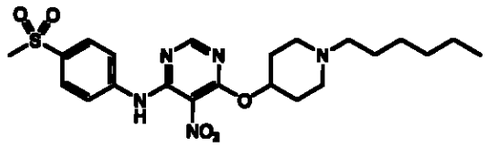
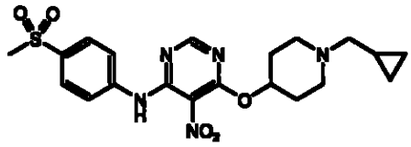
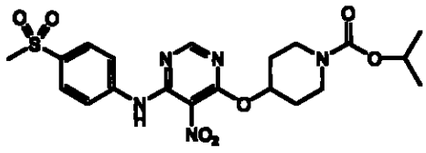
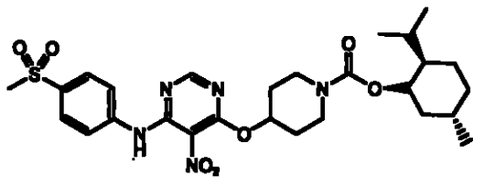
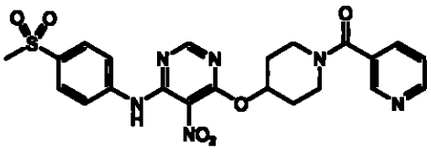
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A1		Éster ter butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A2		(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina
A3		1-{4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona
A4		(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-tiofen-3-ilmetil-amina
A5		(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina
A6		(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina

267

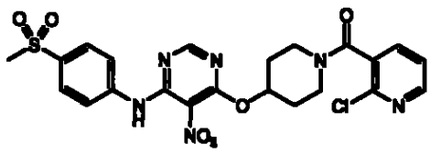
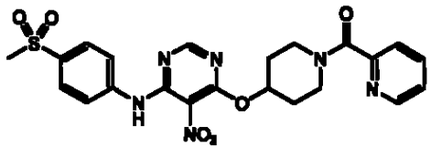
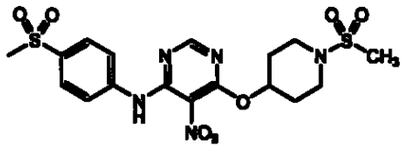
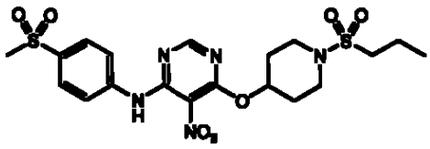
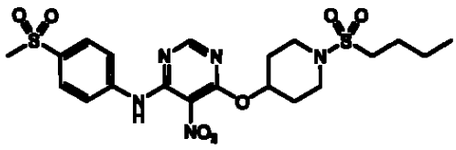
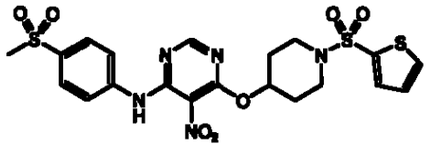
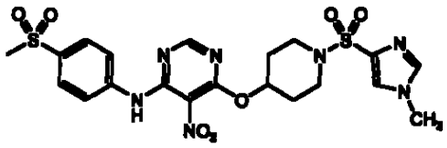
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A7		{6-[1-(3,3-Dimetil-butil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-Metansulfonil-fenil)-amina
A8		(4-Metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina
A9		(4-Metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina
A10		Éster etílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A11		1-{4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona
A12		{6-[1-(2-Etoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-Metansulfonil-fenil)-amina

268

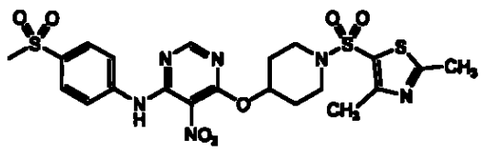
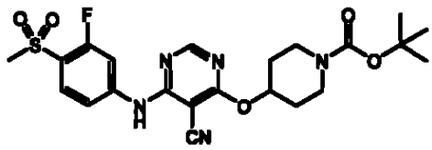
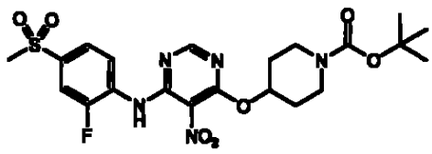
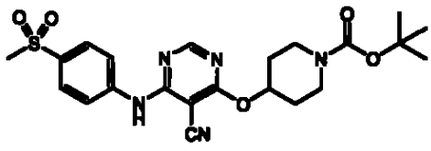
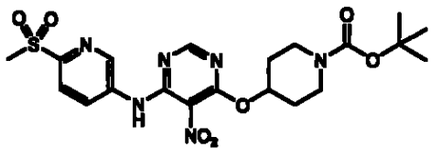
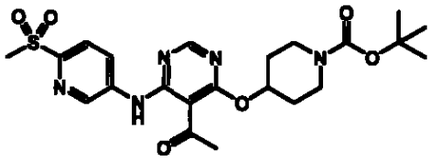
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A13		Éster ter butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico
A14		Éster ter butílico de ácido 4-{2-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperidina-1-carboxílico
A15		Éster ter butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico
A16		Éster ter butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico
A17		Éster ter butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico
A18		Éster ter butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-metilsulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

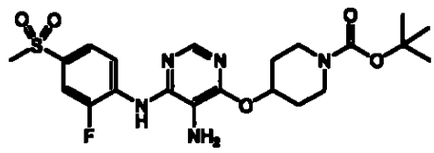
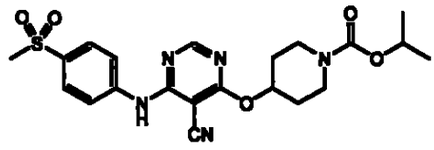
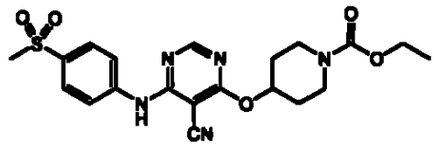
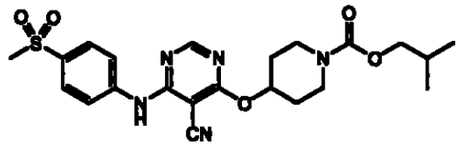
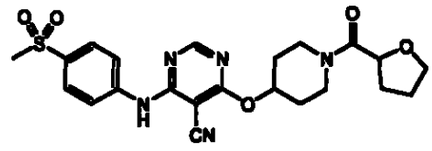
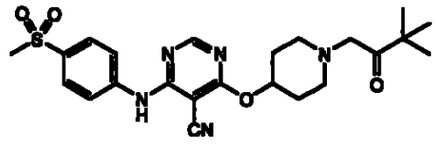
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A19		Éster ter butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-Metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A20		[6-(1-Hexil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-Metansulfonil-fenil)-amina
A21		[6-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-Metansulfonil-fenil)-amina
A22		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A23		Éster 2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico ácido
A24		{4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona

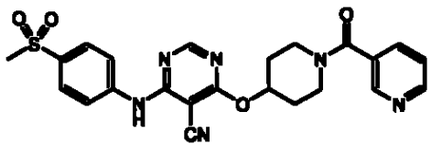
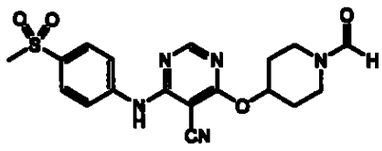
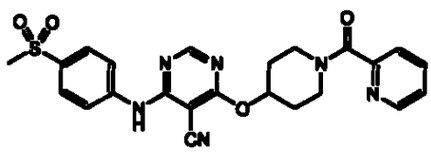
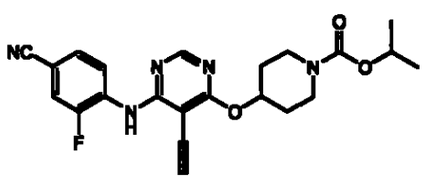
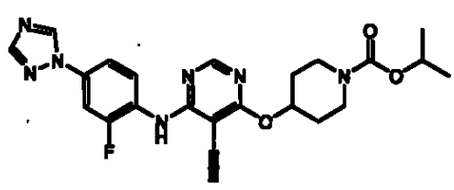
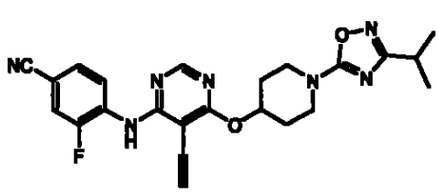
270

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A25		(2-Cloro-piridin-3-il)-{4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
A26		{4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona
A27		(4-Metansulfonil-fenil)-[6-(1-Metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amina
A28		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina
A29		{6-[1-(Butan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-Metansulfonil-fenil)-amina
A30		(4-Metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina
A31		(4-Metansulfonil-fenil)-{6-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina

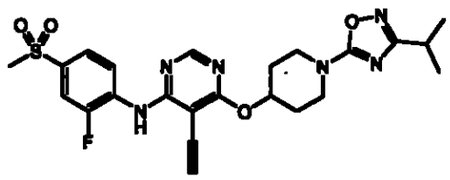
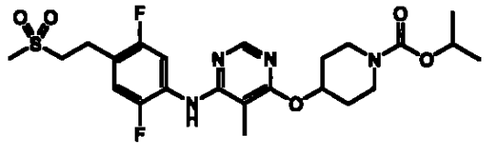
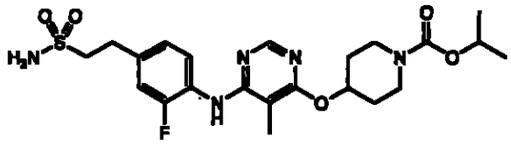
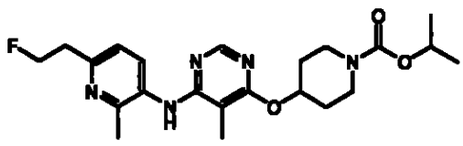
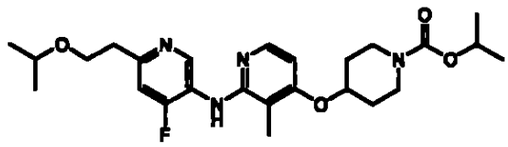
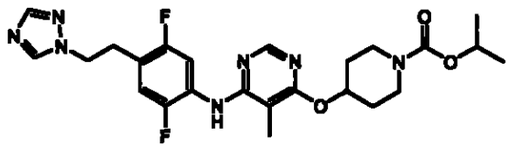
282

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A32		{6-[1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-Metansulfonil-fenil)-amina
A33		Éster ter butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(3-fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A34		Éster ter butílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A35		Éster ter butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A36		Éster ter butílico de ácido 4-[6-(6-Metansulfonil-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A37		Éster ter butílico de ácido 4-[5-Acetil-6-(6-Metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

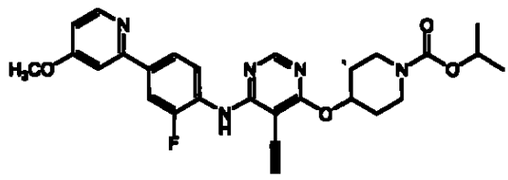
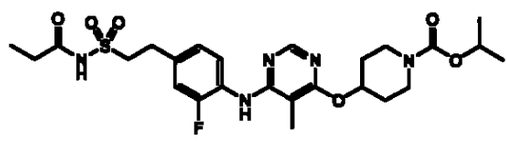
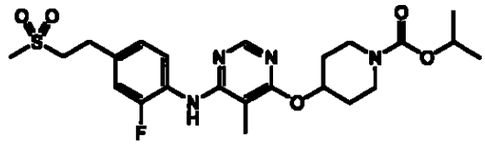
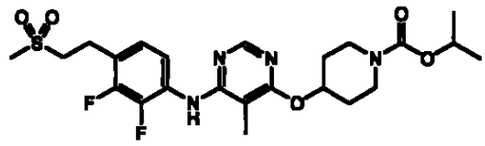
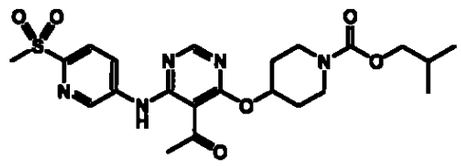
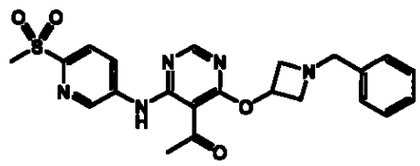
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A38		Éster ter butílico de ácido 4-[5-Amino-6-(2-fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A39		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A40		Éster etílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A41		Éster isobutílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A42		4-(4-Metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo
A43		4-[1-(3,3-Dimetil-2-oxo-butil)-piperidin-4-iloxi]-6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo

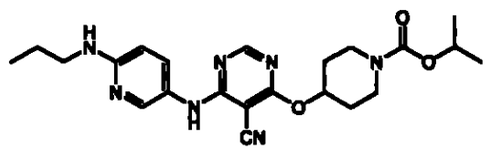
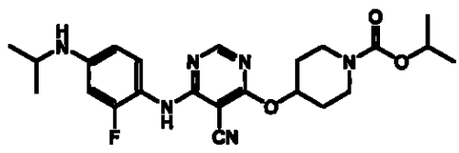
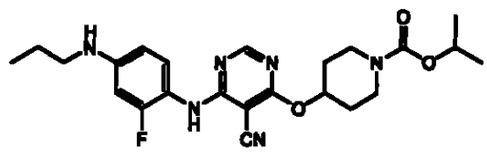
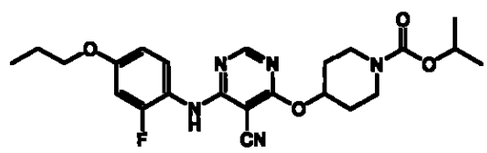
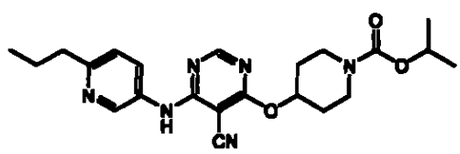
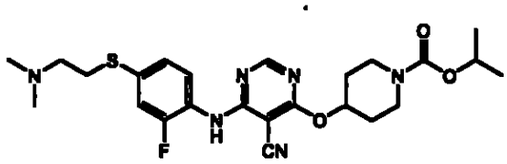
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A44		4-(4-Metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo
A45		4-(1-Formil-piperidin-4-iloxi)-6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo
A46		4-(4-Metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo
A47		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluor-fenilamino)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A48		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A49		4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluor-benzonitrilo

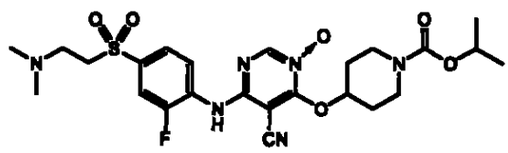
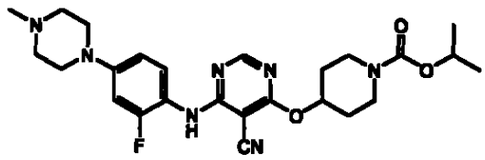
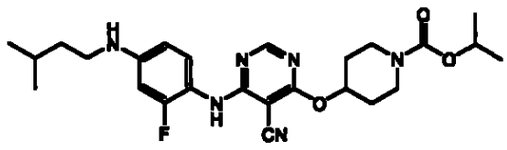
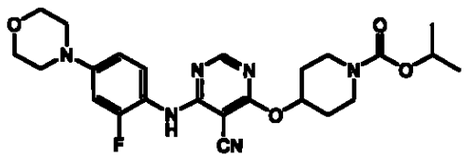
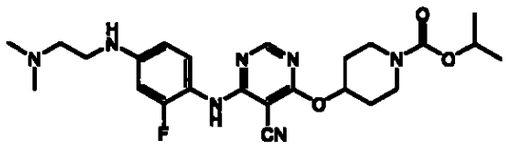
279

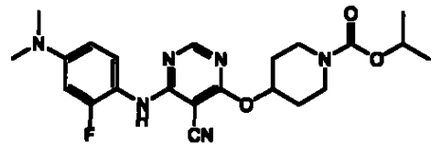
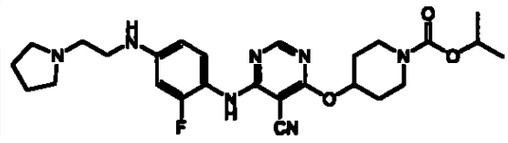
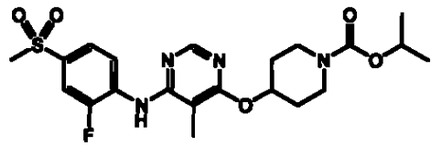
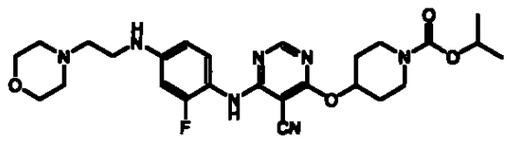
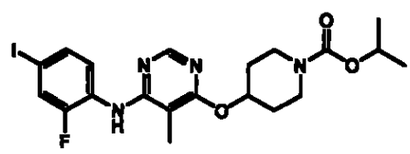
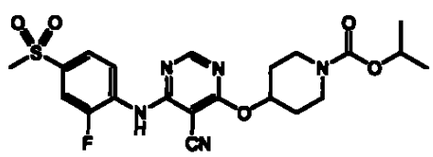
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A50		{5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-(2-fluor-4-Metansulfonil-fenil)-amina
A51		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(2-Metansulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A52		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-sulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A53		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Fluor-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A54		Éster isopropílico de ácido 4-{2-[4-Fluor-6-(2-isopropoxi-etil)-piridin-3-ilamino]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A55		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

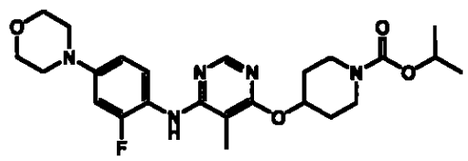
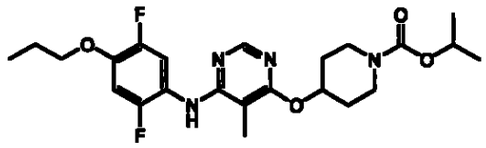
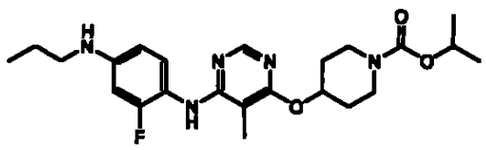
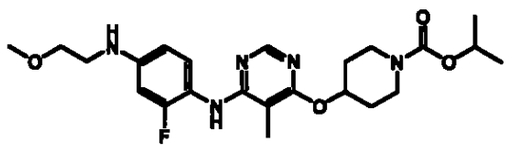
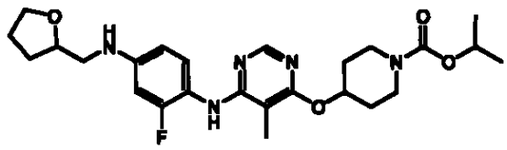
275

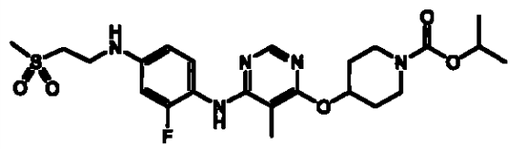
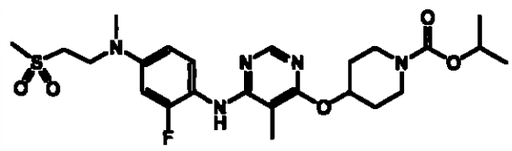
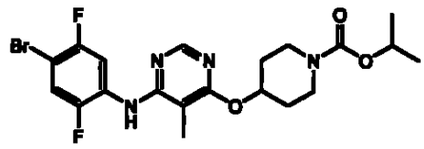
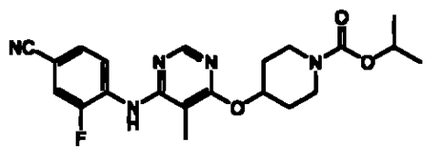
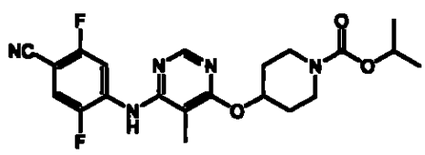
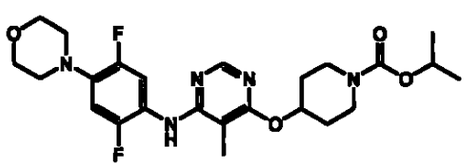
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A56		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Etinil-6-[2-fluor-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A57		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-propionilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A58		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-Metansulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A59		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,3-Difluor-4-(2-Metansulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A60		Éster isobutílico de ácido 4-[5-Acetil-6-(6-Metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A61		1-[4-(1-Bencil-azetidin-3-iloxi)-6-(6-Metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona

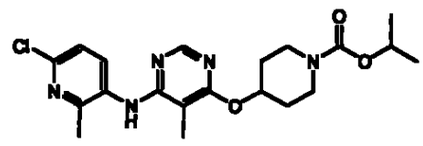
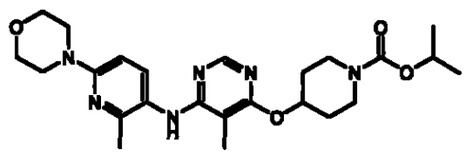
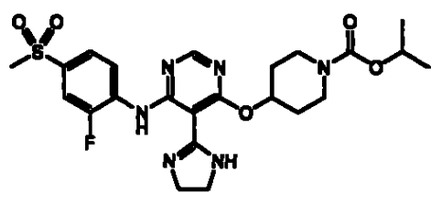
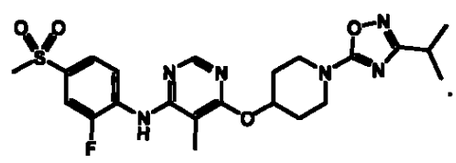
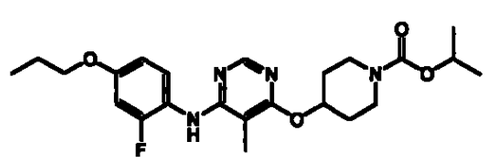
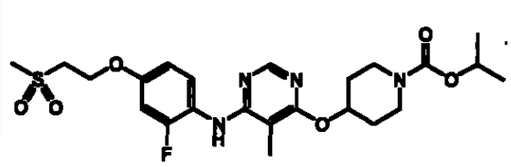
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A62		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A63		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A64		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A65		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A66		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-propil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A67		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsufonil)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

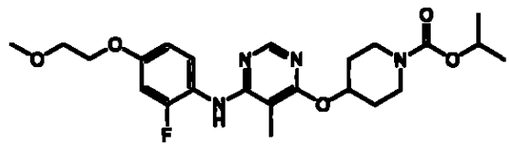
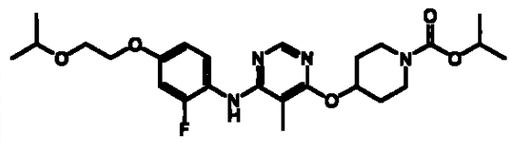
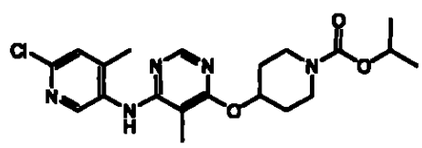
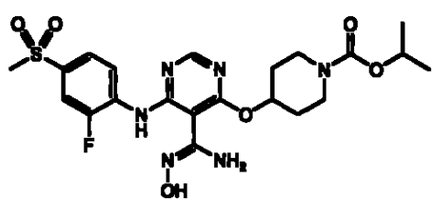
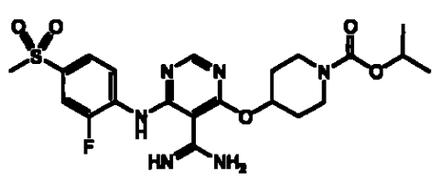
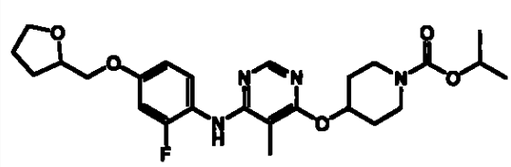
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A68		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-ethanesulfonil)-2-fluor-fenilamino]-3-oxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A69		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-fluor-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A70		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-fluor-4-(3-metil-butilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A71		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-morpholin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A72		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

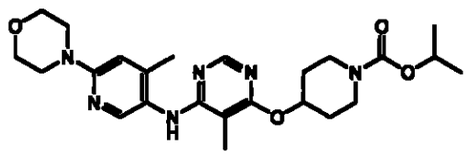
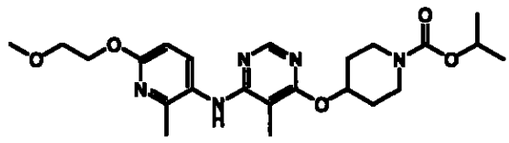
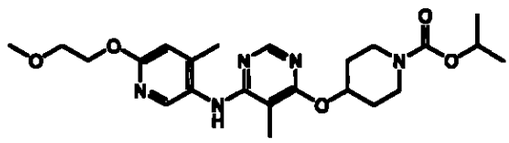
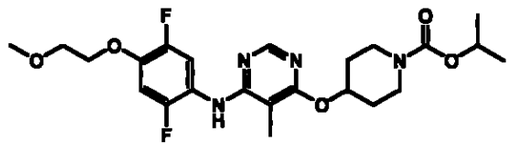
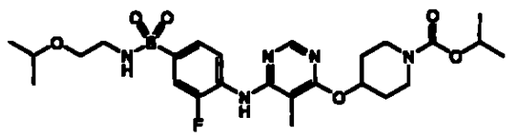
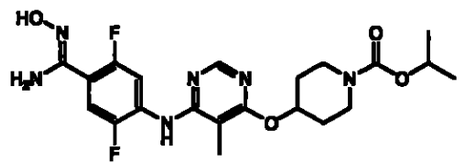
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A73		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-dimetilamino-2-fluor-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A74		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-fluor-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A75		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A76		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A77		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-yodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A78		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

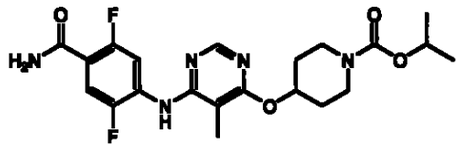
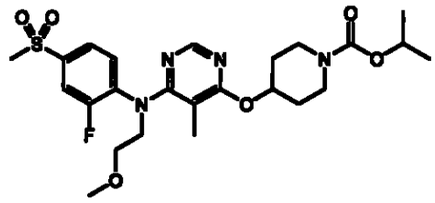
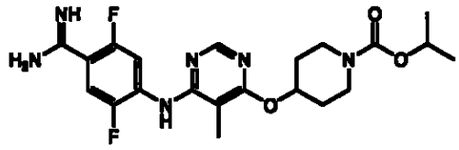
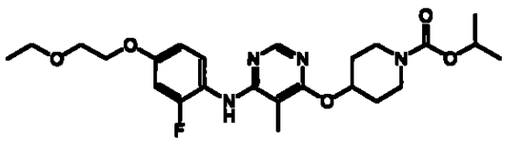
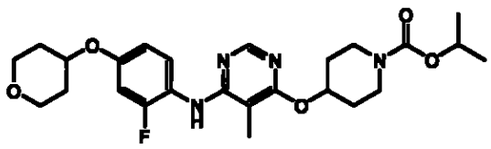
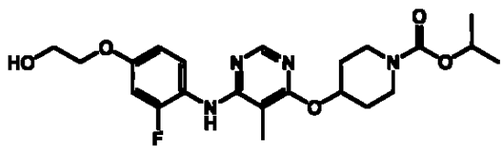
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A79		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A80		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-Difluor-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A81		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-propilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A82		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A83		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A84		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-Metansulfonil-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A85		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[(2-Metansulfonil-etil)-metil-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
A86		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Bromo-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A87		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A88		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A89		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-Difluor-4-morpholin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

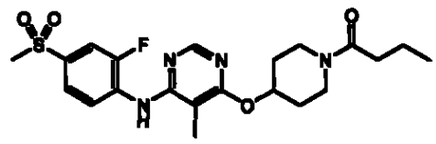
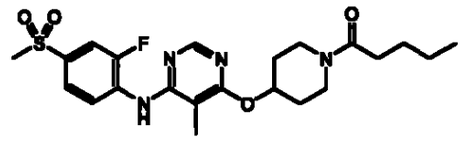
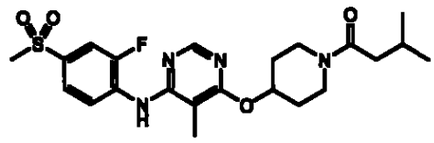
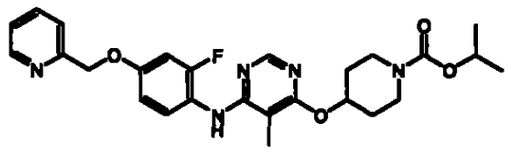
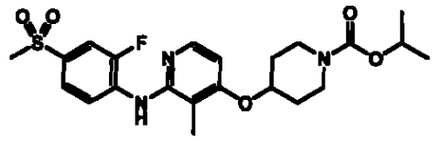
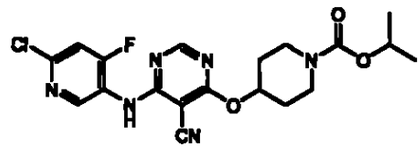
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A90		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Chloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A91		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Metil-6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A92		Éster isopropílico de ácido 4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A93		(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-il}-amina
A94		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A95		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-Metansulfonil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A96		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A97		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A98		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A99		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A100		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Carbamimidoil-6-(2-fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A101		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A102		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Metil-6-(4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A103		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Metoxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A104		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Metoxi-etoxi)-4-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A105		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A106		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isopropoxi-etilsulfamoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A107		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A108		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoil-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A109		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenil)-(2-metoxi-etil)-amino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A110		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamimidoil-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A111		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-fluor-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A112		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A113		4-{6-[2-Fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico ácido isopropil éster

285

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A114		1-{4-[6-(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
A115		1-{4-[6-(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona
A116		1-{4-[6-(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona
A117		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
A118		Éster isopropílico de ácido 4-[2-(2-Fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-3-metil-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
A119		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Cloro-4-fluor-piridin-3-ilamino)-5-Ciano-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

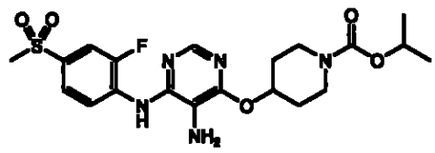
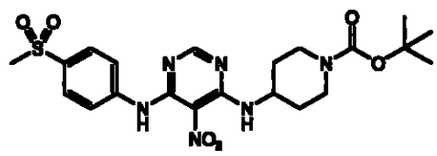
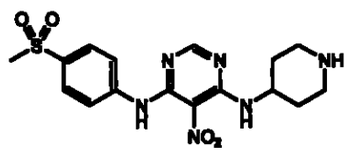
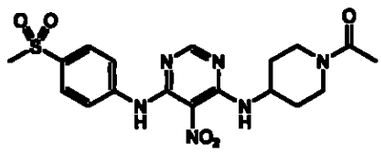
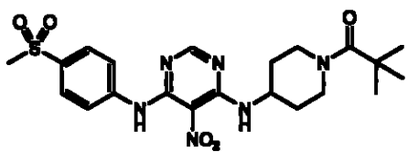
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
A120		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Amino-6-(2-fluor-4-Metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

TABLA B

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
B1		Éster ter-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico
B2		N-(4-Metansulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidina-4,6-diamina
B3		1-{4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona
B4		1-{4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

287

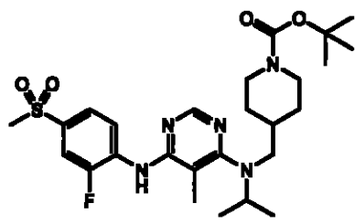
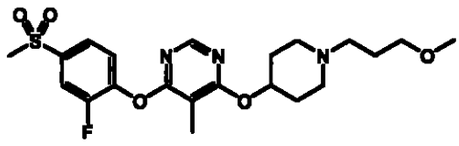
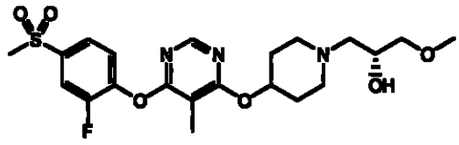
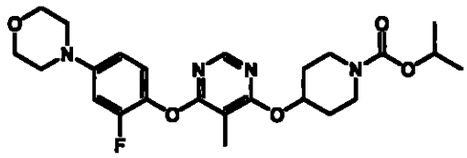
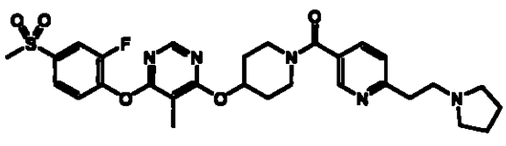
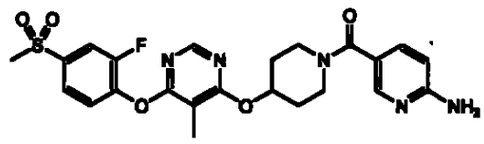
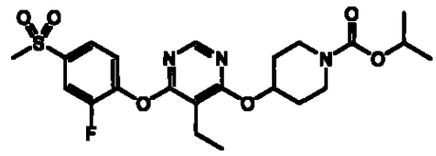
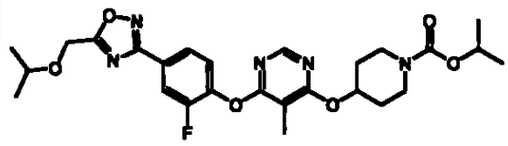
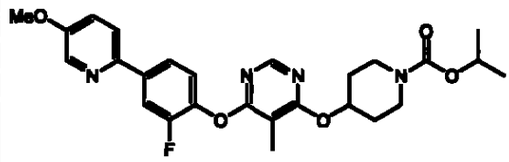
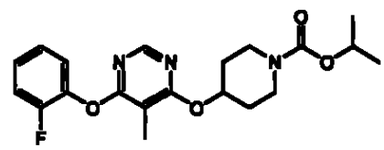
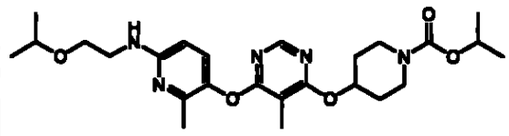
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
B5		Éster ter butílico de ácido 4-({[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico

TABLA C

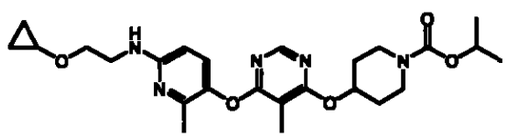
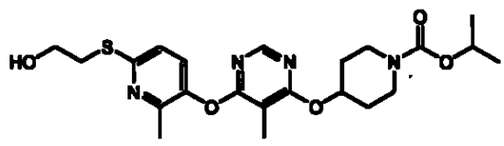
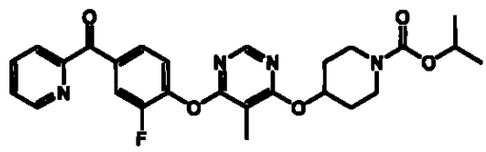
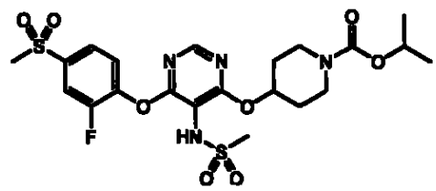
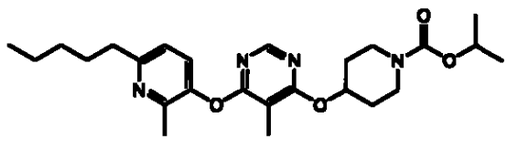
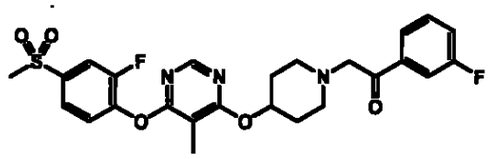
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C1		4-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina
C2		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol
C3		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(2-Fluor-4-morfolino-4-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C4		{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-metanona

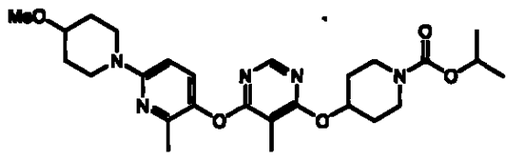
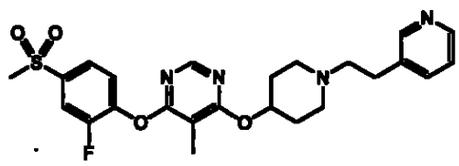
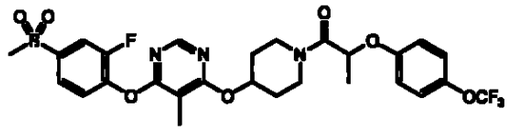
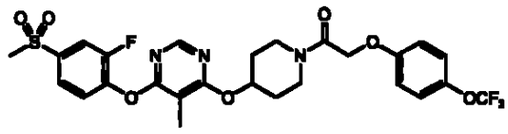
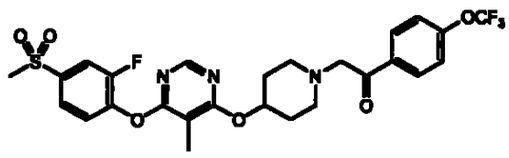
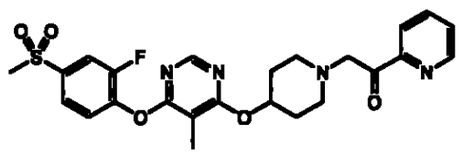
288

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C5		(6-Amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona
C6		Éster isopropílico de ácido de 4-[5-Etil-6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C7		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[2-Fluor-4-(5-isopropoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C8		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[2-Fluor-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C9		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(2-Fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C10		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-

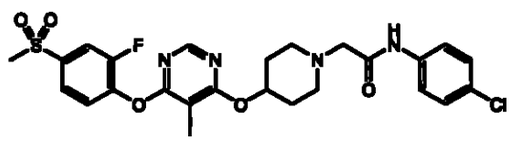
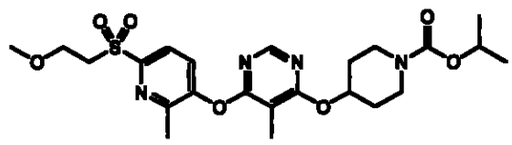
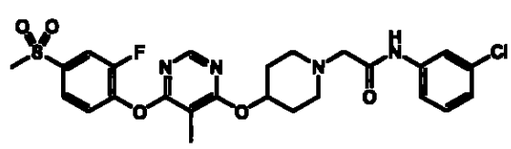
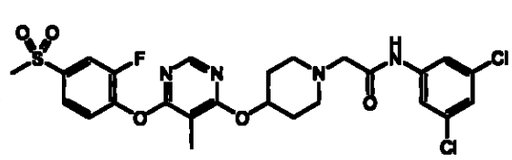
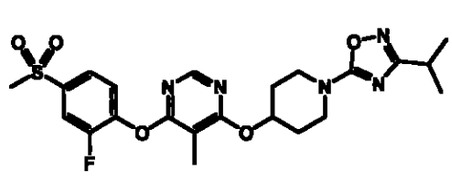
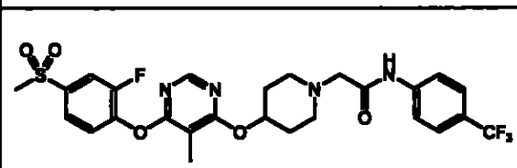
290

289

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C11		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Ciclopropoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C12		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C13		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[2-Fluor-4-(piridina-2-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C14		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metansulfoniloamino-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C15		Éster isopropílico de ácido de 4-[5-Metil-6-(2-metil-6-pentil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C16		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-Fluor-fenil)-etanona

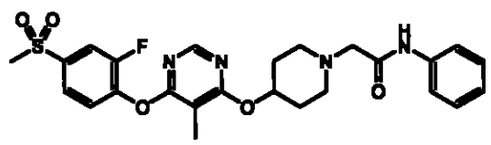
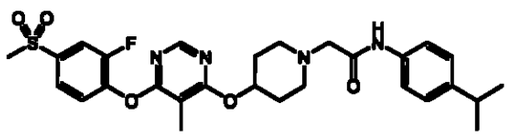
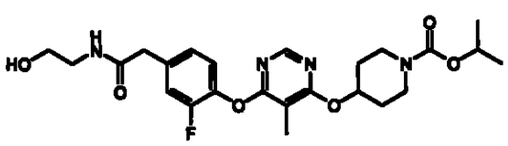
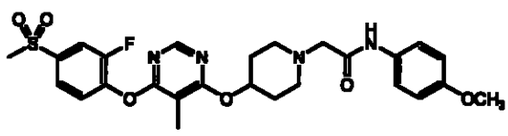
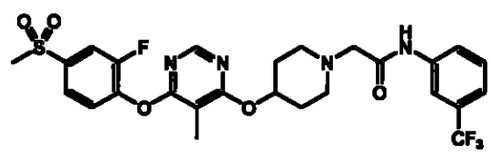
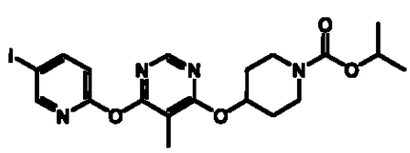
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C17		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(4-Metoxi-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C18		4-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-6-[1-(2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina
C19		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-triFluormetoxi-fenoxi)-propan-1-ona
C20		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-etanona
C21		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetoxi-fenil)-etanona
C22		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona

291

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C23		N-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida
C24		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Metoxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C25		N-(3-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida
C26		N-(3,5-Dicloro-fenil)-2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida
C27		4-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina
C28		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-triFluormetil-fenil)-acetamida

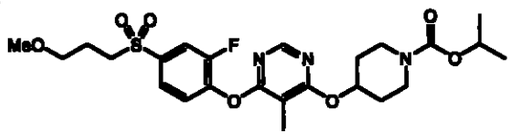
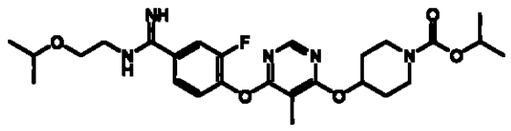
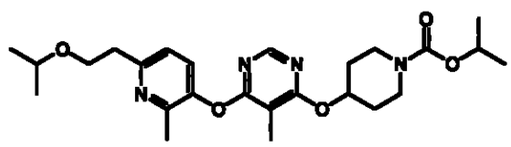
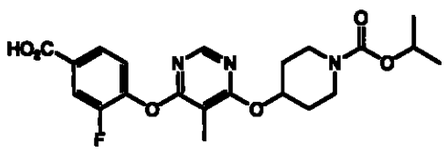
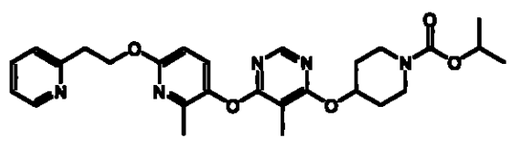
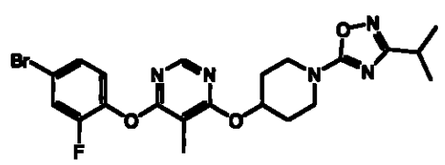
293

292

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C29		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-fenil-acetamida
C30		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-isopropil-fenil)-acetamida
C31		Éster isopropílico de ácido de 4-(6-{2-Fluor-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C32		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida
C33		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(3-triFluormetil-fenil)-acetamida
C34		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(5-Yodo-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

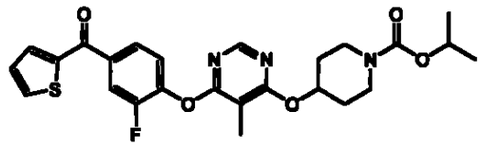
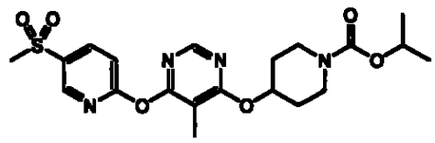
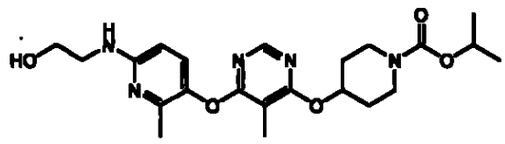
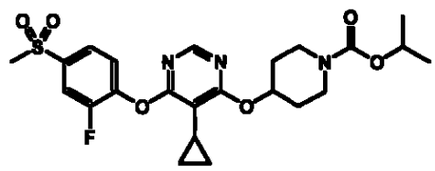
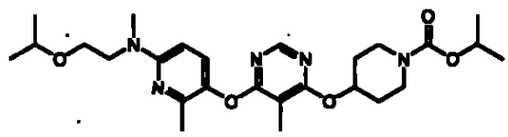
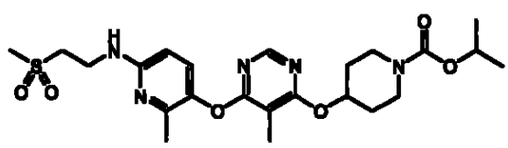
294

293

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C35		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[2-Fluor-4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C36		Éster isopropílico de ácido de 4-(6-{2-Fluor-4-[N-(2-isopropoxi-etil)-carbamimidoil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C37		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C38		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(4-Carboxi-2-Fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C39		Éster isopropílico de ácido de 4-{5-Metil-6-[2-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C40		4-(4-Bromo-2-Fluor-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina

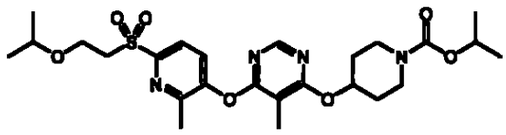
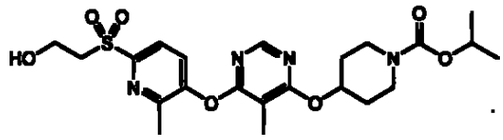
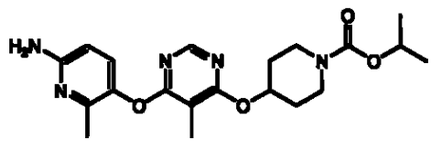
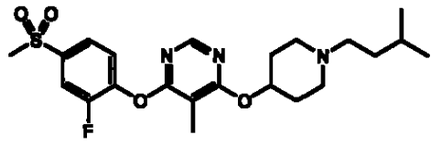
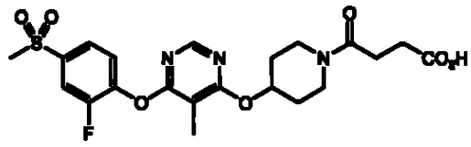
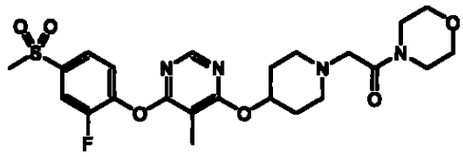
295

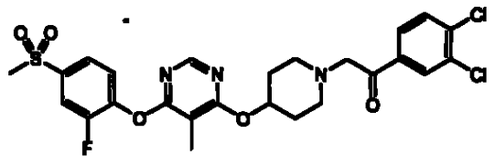
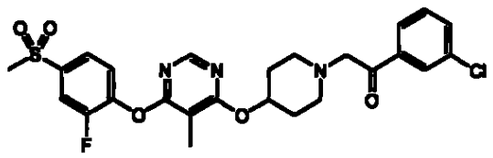
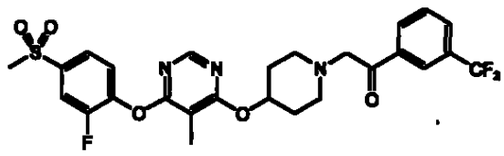
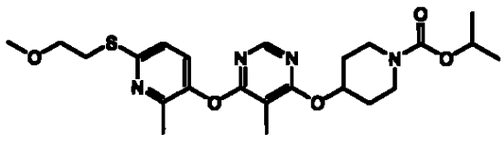
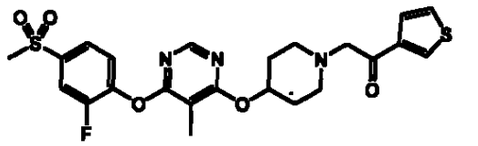
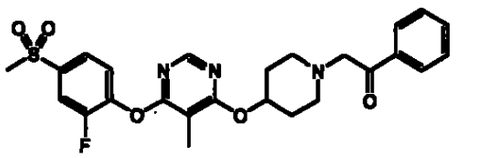
294

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C41		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[2-Fluor-4-(tiofeno-2-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C42		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(5-Metansulfonilo-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C43		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C44		Éster isopropílico de ácido de 4-[5-Ciclopropil-6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C45		Éster isopropílico de ácido de 4-(6-{6-[(2-Isopropoxi-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C46		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Metansulfonilo-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

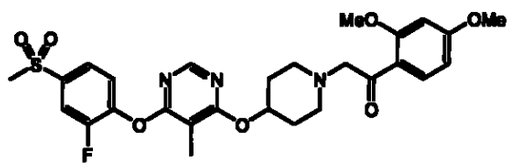
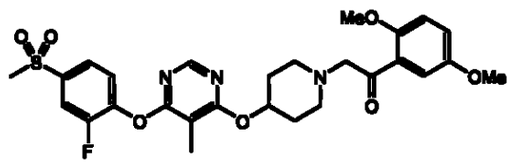
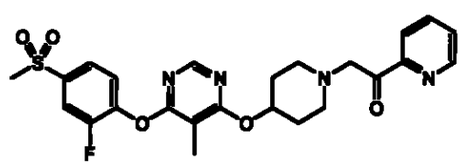
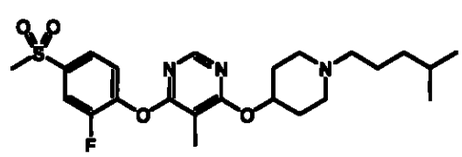
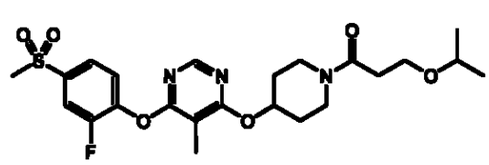
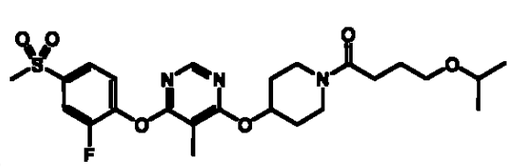
296

295

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C47		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C48		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etansulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C49		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(6-Amino-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C50		4-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-6-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina
C51		Ácido butírico de 4-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo
C52		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-morfolino-4-il-etanona

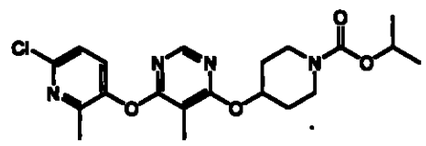
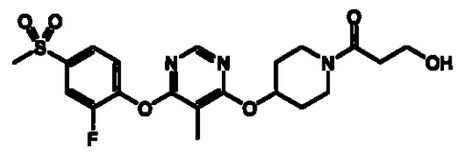
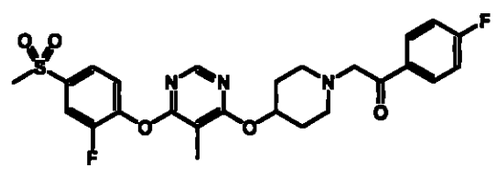
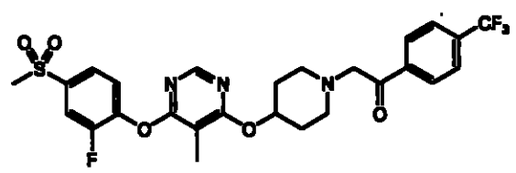
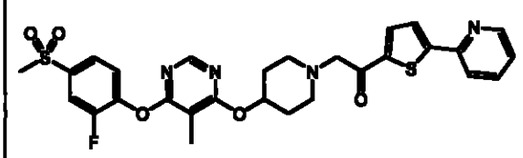
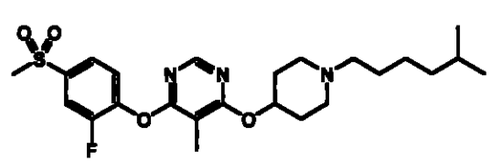
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C53		1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C54		1-(3-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C55		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluormetil-fenil)-etanona
C56		Éster isopropílico de ácido de 4-{6-[6-(2-Metoxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C57		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-thiophen-3-il-etanona
C58		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-fenil-etanona

297

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C59		1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C60		1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C61		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona
C62		4-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-6-[1-(4-metil-pentil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina
C63		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-isopropoxi-propan-1-ona
C64		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-isopropoxi-butan-1-ona

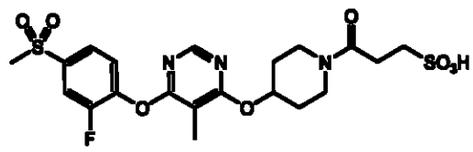
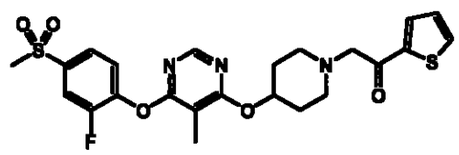
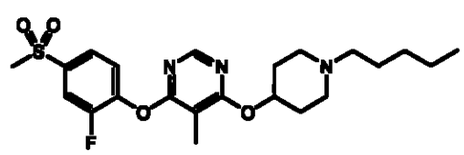
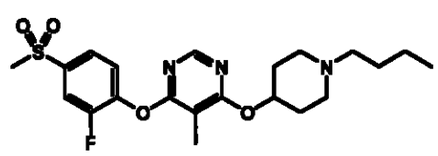
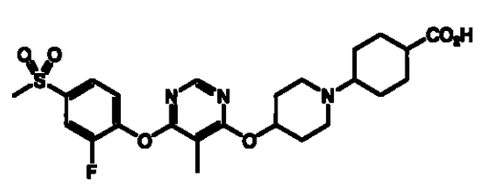
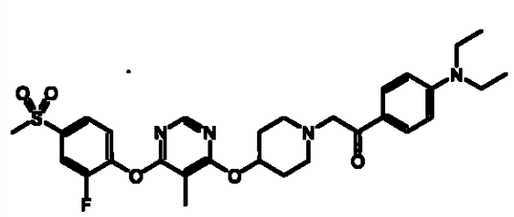
299

298.

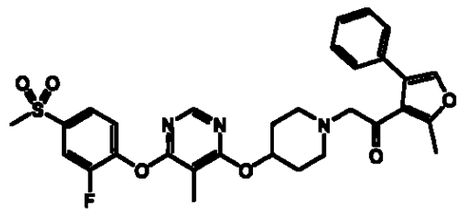
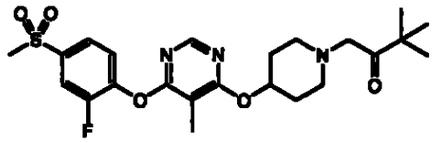
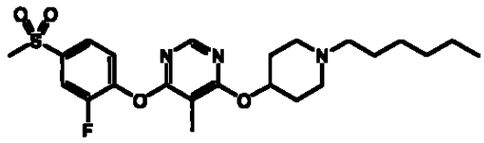
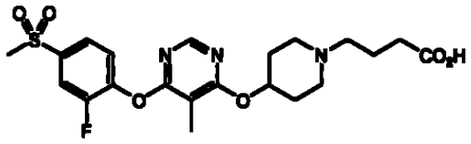
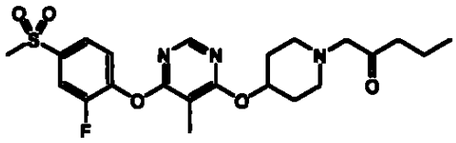
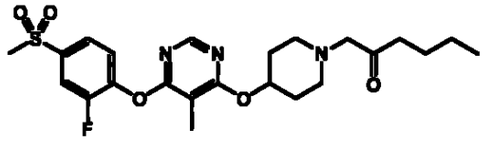
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C65		Éster isopropílico de ácido de 4-[6-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C66		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-propan-1-ona
C67		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-fluor-fenil)-etanona
C68		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetil-fenil)-etanona
C69		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etanona
C70		4-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(5-metil-hexil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina

38

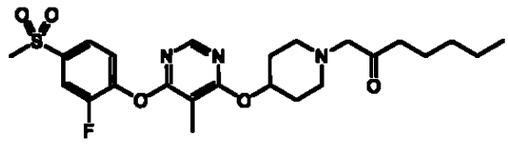
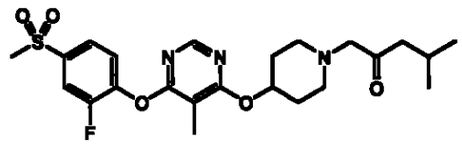
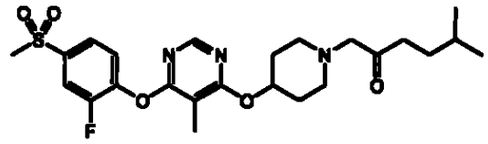
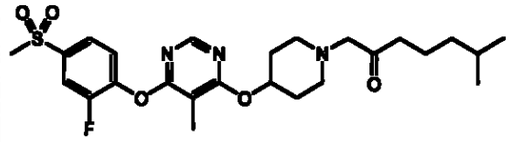
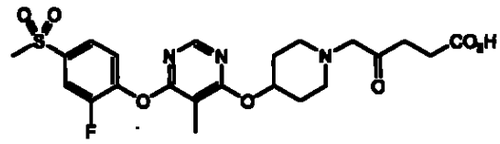
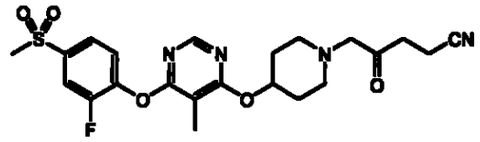
299

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C71		Ácido 3-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propano-1-sulfónico
C72		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona
C73		4-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(1-pentil-piperidin-4-iloxi)-pirimidina
C74		4-(1-Butil-piperidin-4-iloxi)-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidina
C75		Ácido 4-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-ciclohexanecarboxílico
C76		1-(4-Dietilamino-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona

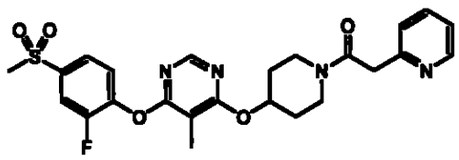
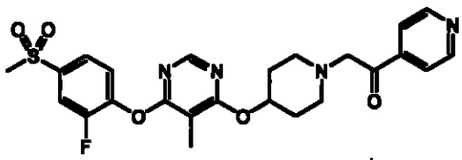
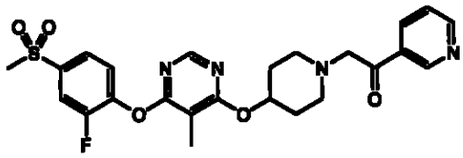
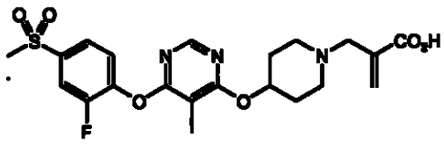
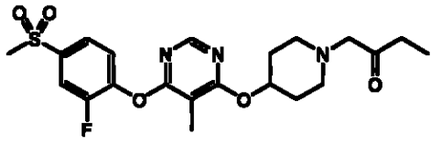
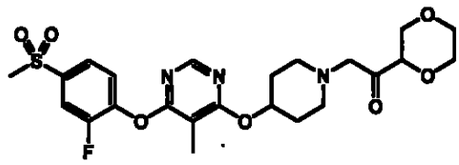
300

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C77		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(2-metil-4-fenil-furan-3-il)-etanona
C78		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona
C79		4-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-metil-pirimidina
C80		Ácido 4-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butírico
C81		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-2-ona
C82		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona

.301

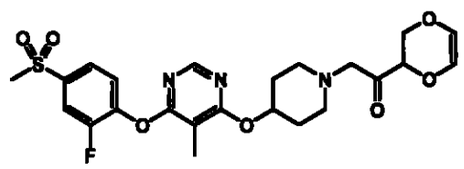
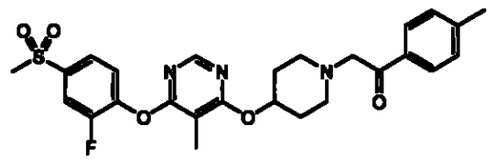
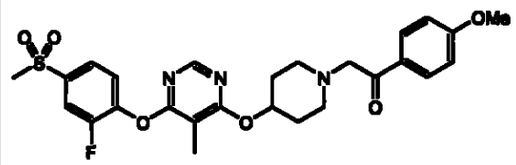
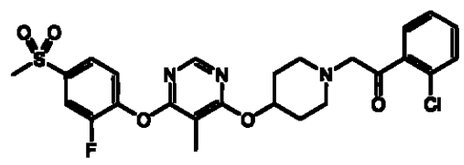
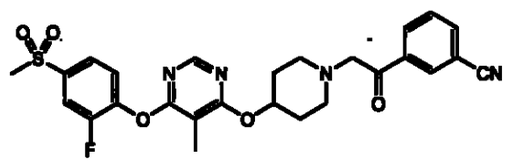
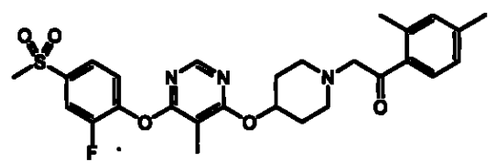
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C83		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona
C84		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-2-ona
C85		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-hexan-2-ona
C86		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-6-metil-heptan-2-ona
C87		Ácido 5-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-pentanoico
C88		5-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-pentanenitrilo

302

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C89		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-piridin-2-il-etanona
C90		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-4-il-etanona
C91		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona
C92		Ácido 2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-ilmetil}-acrílico
C93		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona
C94		1-[1,4]Dioxan-2-il-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona

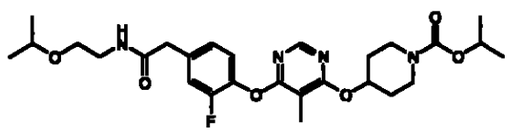
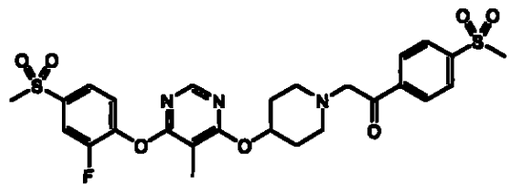
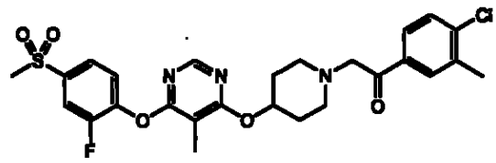
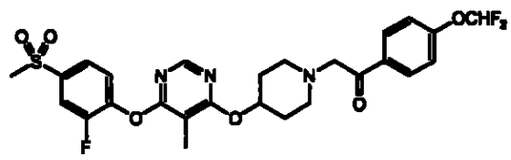
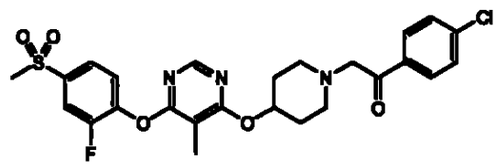
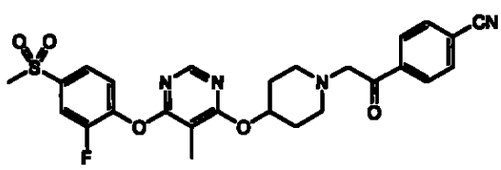
304

303

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C95		1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C96		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-p-tolil-etanona
C97		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona
C98		1-(2-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C99		3-(2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo
C100		1-(2,4-Dimetil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona

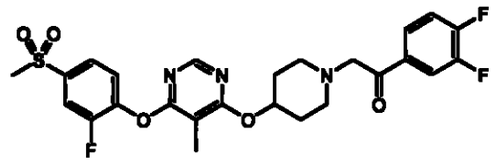
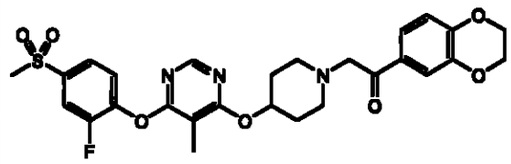
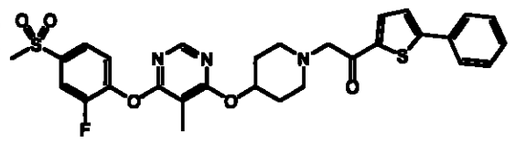
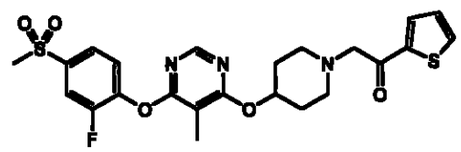
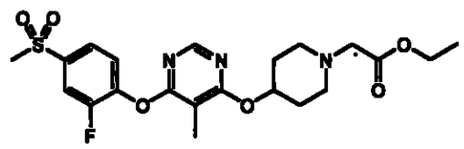
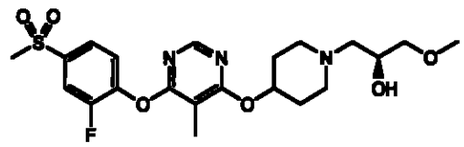
305

304

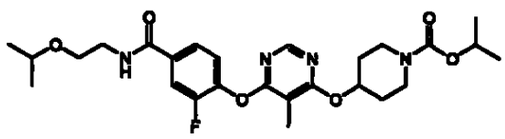
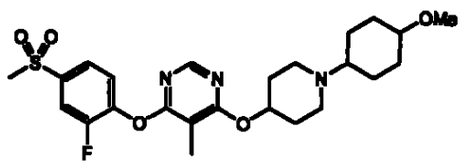
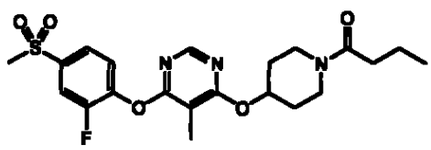
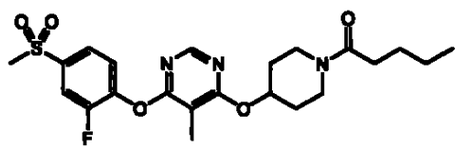
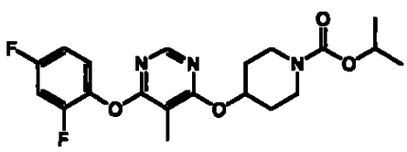
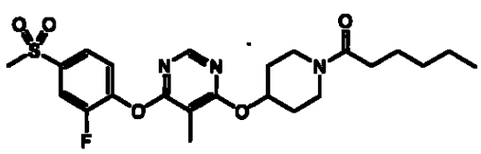
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C101		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C102		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metansulfonil-fenil)-etanona
C103		1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C104		1-(4-Difluormetoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C105		1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C106		4-(2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo

306

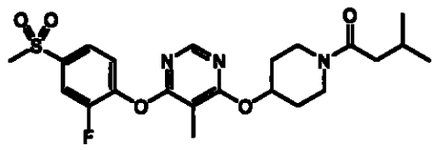
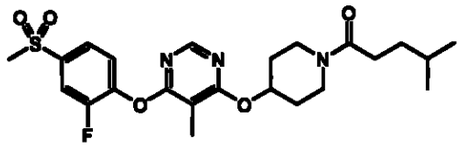
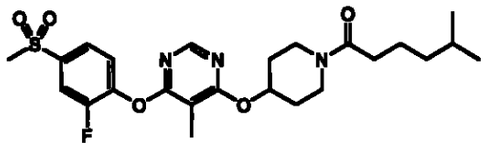
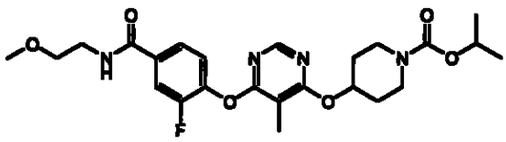
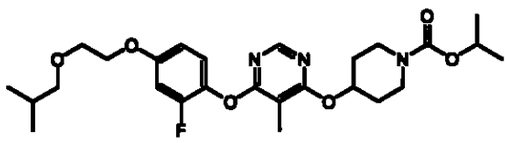
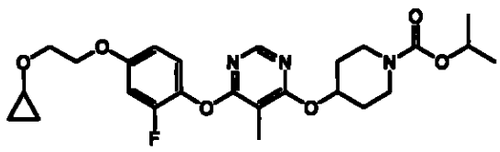
305

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C107		1-(3,4-Difluor-fenil)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C108		1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona
C109		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-fenil-tiofen-2-il)-etanona
C110		2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona
C111		Éster etílico de ácido{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acético
C112		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol

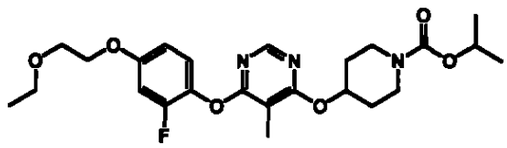
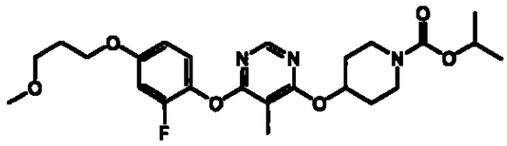
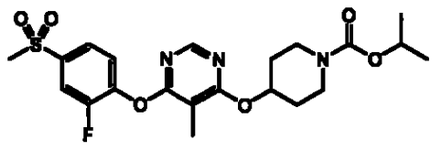
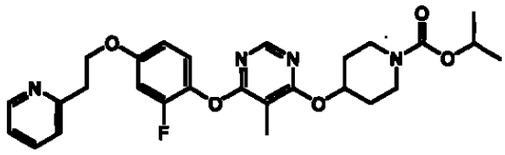
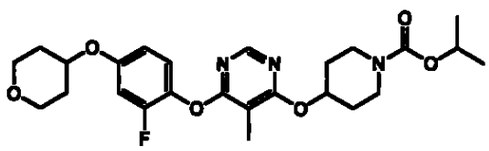
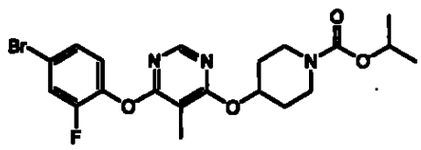
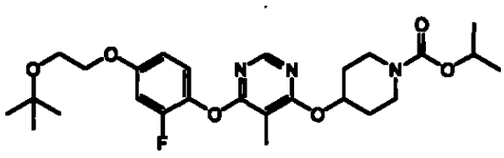
306

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C113		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C114		4-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-6-[1-(4-metoxi-ciclohexil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina
C115		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
C116		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona
C117		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,4-Difluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C118		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-1-ona

308

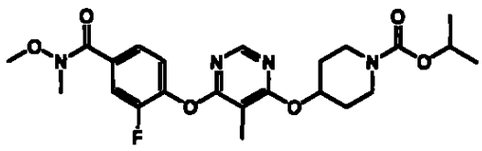
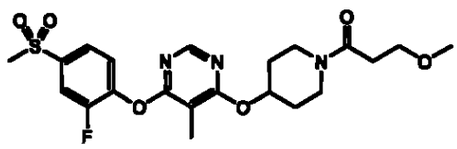
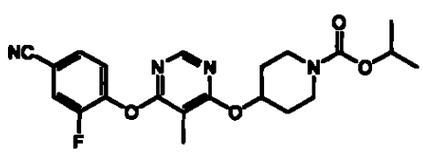
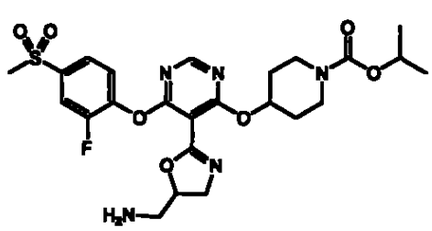
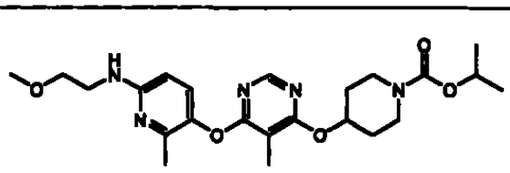
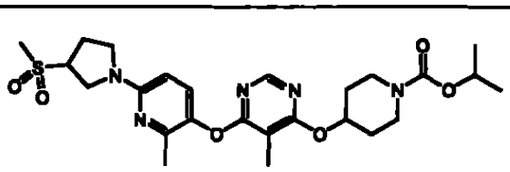
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C119		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona
C120		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona
C121		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-hexan-1-ona
C122		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C123		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isobutoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C124		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Ciclopropoxi-etoxi)-2-fluor-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

308

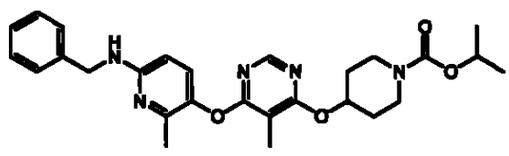
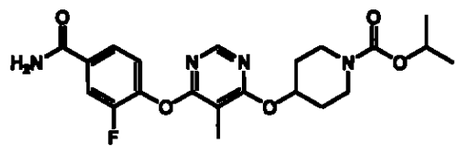
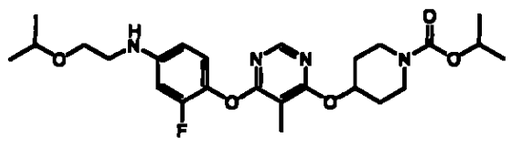
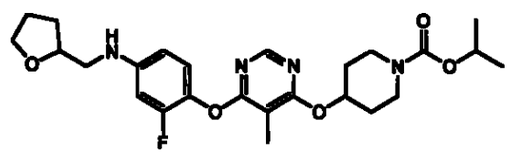
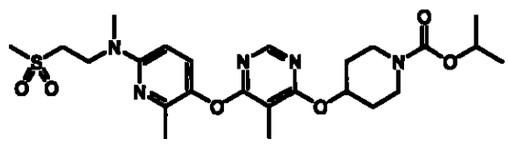
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C125		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-fluor-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C126		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(3-metoxi-propoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C127		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C128		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C129		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C130		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Bromo-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C131		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-tert-Butoxi-etoxi)-2-fluor-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

310

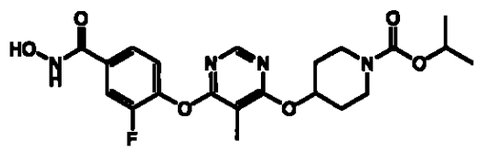
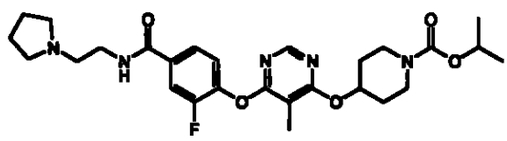
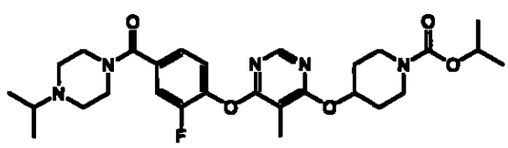
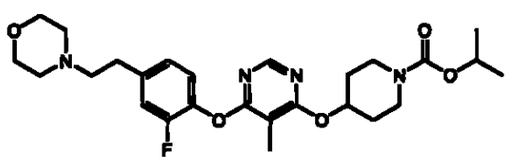
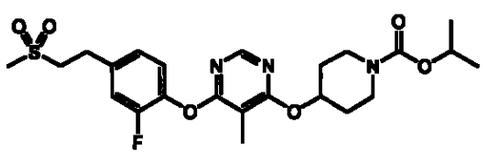
309

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C132		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(metoxi-metil-carbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidine-1-carboxílico
C133		1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-1-ona
C134		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C135		Éster isopropílico de ácido 4-[5-(5-Aminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C136		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C137		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(3-Metansulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

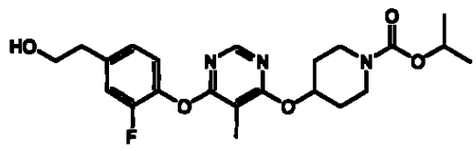
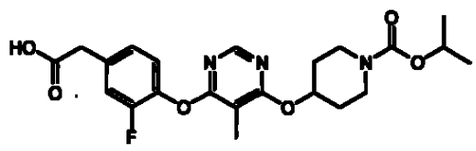
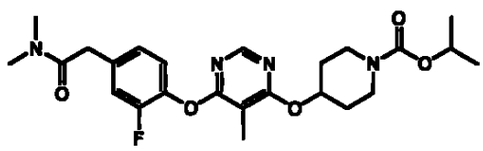
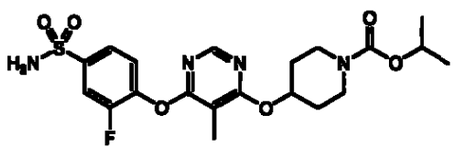
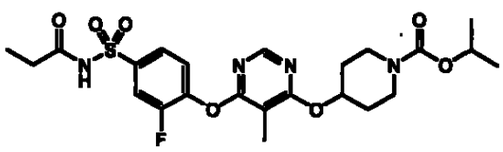
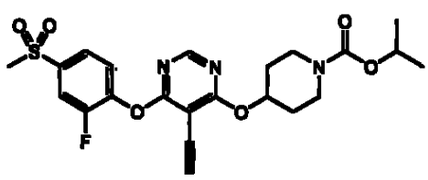
310

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C138		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Bencilamino-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C139		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C140		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isopropoxi-etilamino)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C141		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C142		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{6-[(2-Metansulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico

311

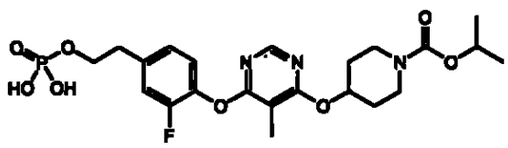
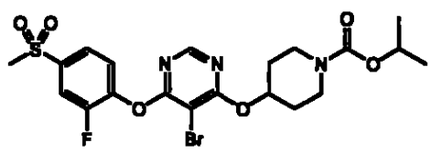
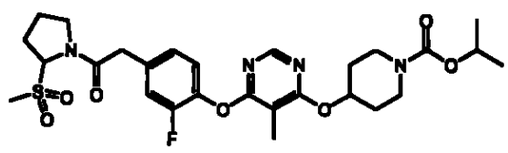
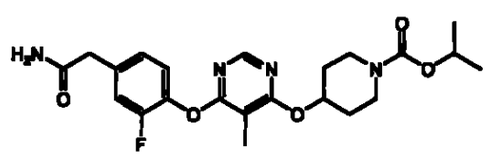
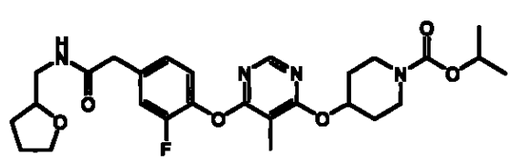
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C143		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-hidroxicarbamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C144		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C145		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C146		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C147		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

312

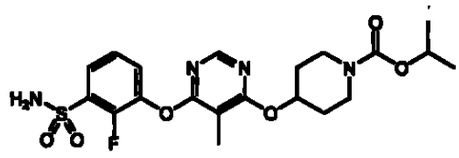
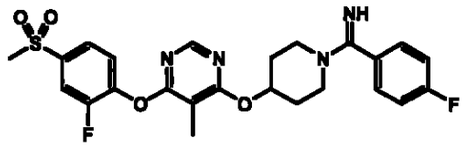
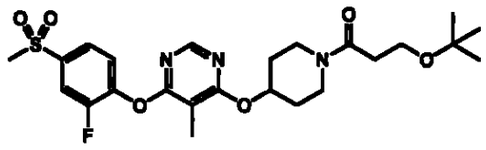
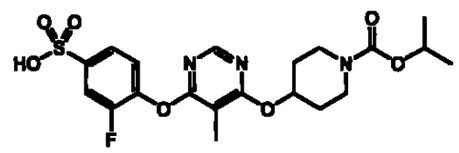
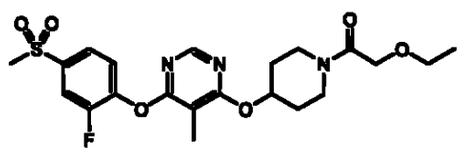
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C148		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C149		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carboximetil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C150		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Dimetilcarbamoilmetil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C151		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C152		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-propionilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C153		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

314

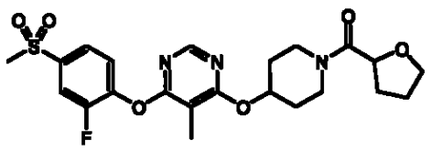
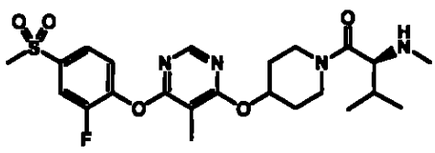
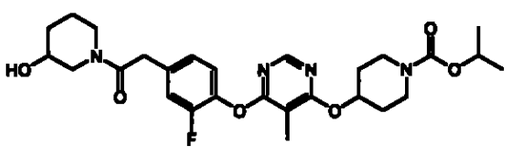
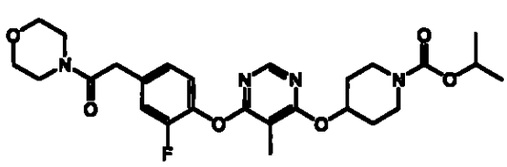
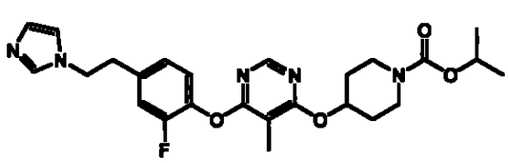
313

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C154		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-fosfonooxio-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C155		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Bromo-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C156		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[2-(2-metansulfonil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C157		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoilmetil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C158		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-{[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

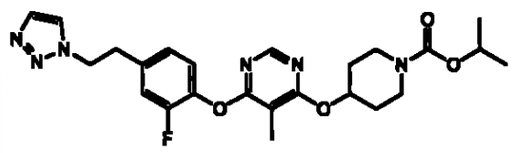
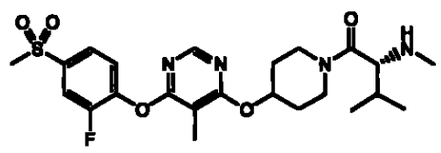
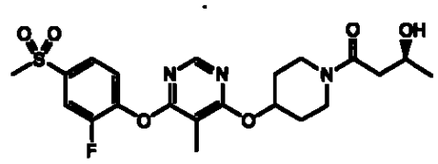
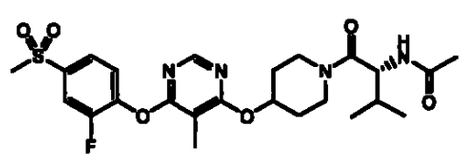
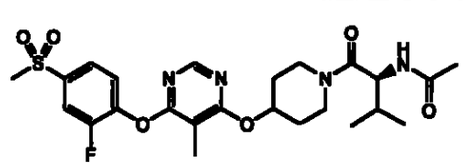
314

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C159		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C160		C-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-C-(4-fluor-fenil)-metilenamina
C161		3-tert-Butoxi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
C162		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-sulfo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C163		2-Etoxi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona

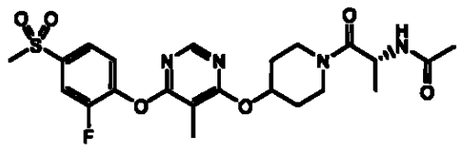
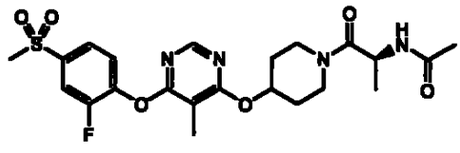
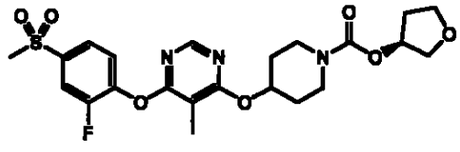
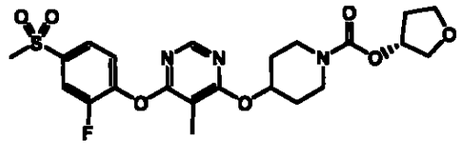
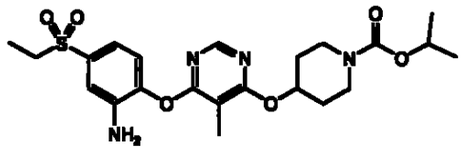
315

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C164		{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona
C165		(S)-1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona
C166		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C167		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C168		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

316

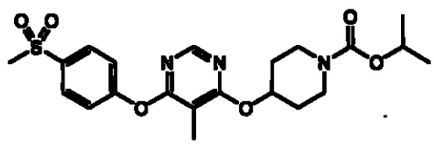
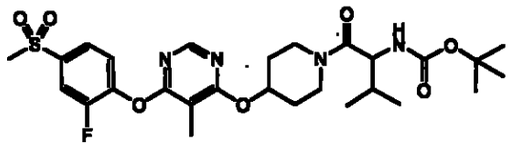
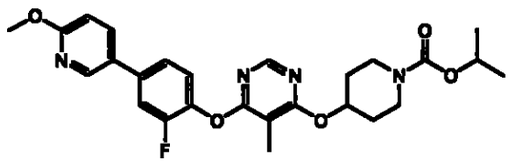
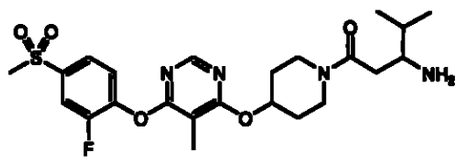
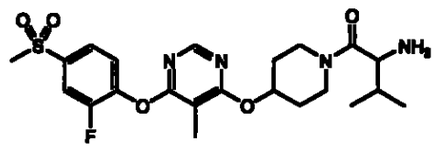
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C169		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C170		(R)-1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona
C171		(S)-1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-butan-1-ona
C172		(R)-N-(1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-acetamida
C173		(S)-N-(1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-acetamida

317.

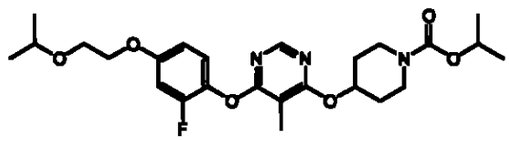
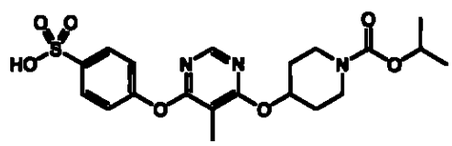
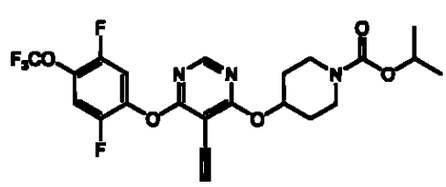
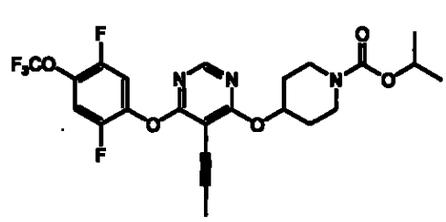
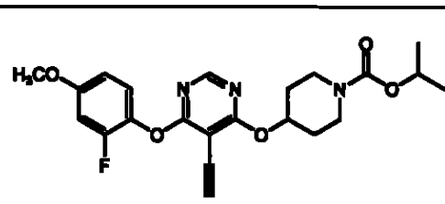
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C174		(R)-N-(2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida
C175		(S)-N-(2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida
C176		Ester (S)-tetrahidro-furan-3-ilico de acido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C177		Ester (R)-tetrahidro-furan-3-ilico de acido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C178		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

39

318

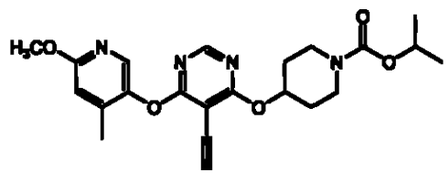
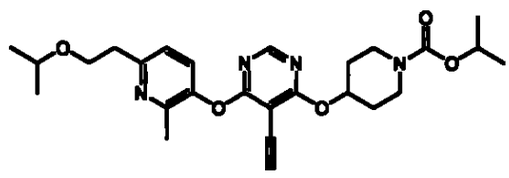
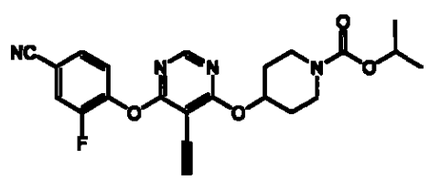
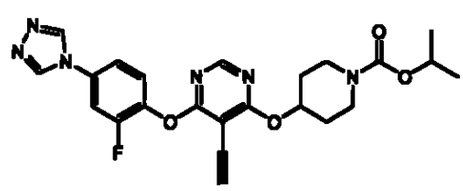
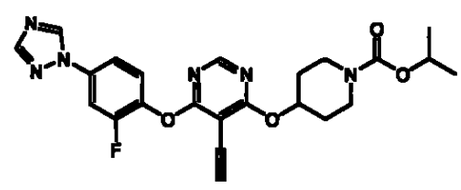
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C179		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C180		Éster ter-butílico de ácido (1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico
C181		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C182		3-Amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona
C183		2-Amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona

319

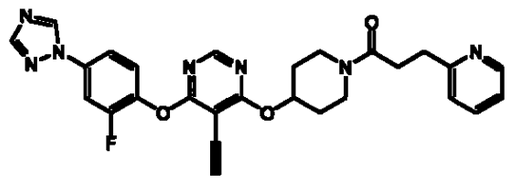
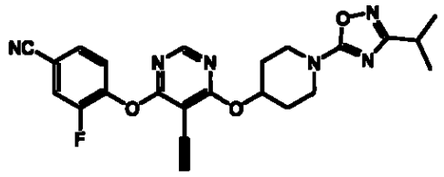
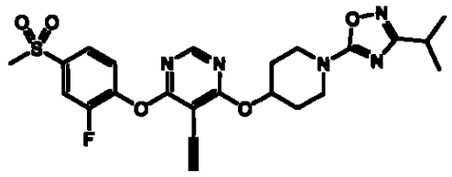
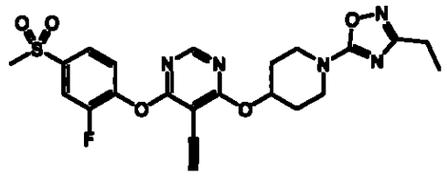
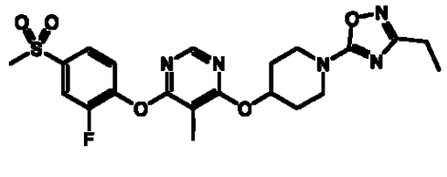
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C184		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C185		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Metil-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C186		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-Difluor-4-trifluormetoxi-fenoxi)-5-Etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C187		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-Difluor-4-trifluormetoxi-fenoxi)-5-prop-1-inil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C188		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(2-fluor-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

321

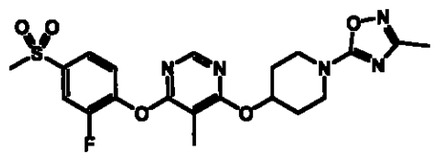
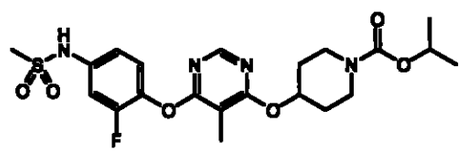
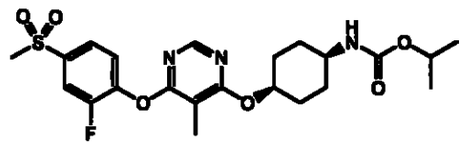
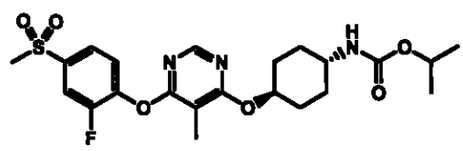
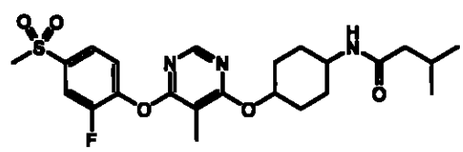
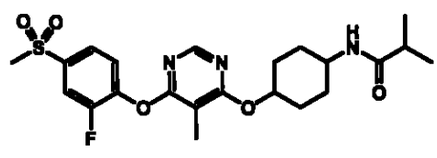
320

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C189		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C190		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Etinil-6-[6-(2-isopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C191		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluor-fenoxi)-5-Etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C192		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C193		Éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

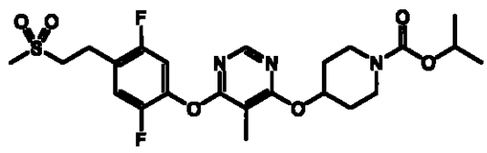
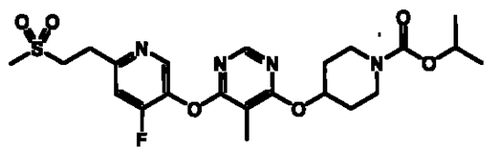
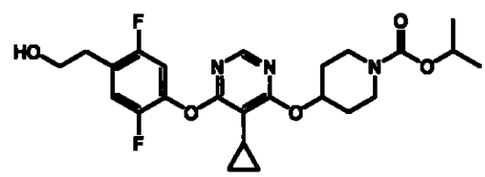
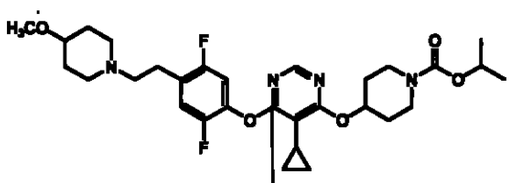
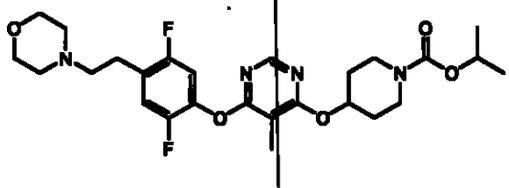
321

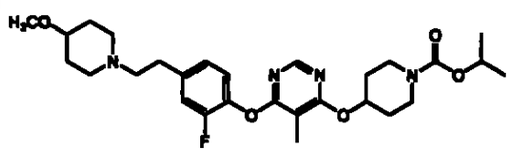
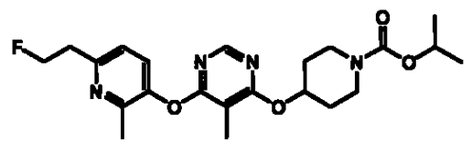
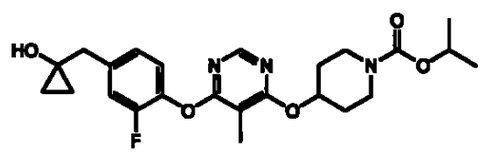
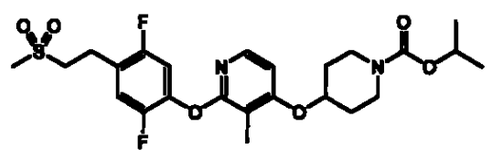
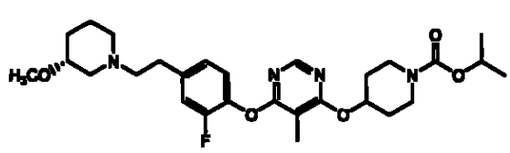
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C194		1-{4-[5-Etinil-6-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-piridin-2-il-propan-1-ona
C195		4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-3-fluor-benzonitrilo
C196		5-Etinil-4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina
C197		4-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-Etinil-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidina
C198		4-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidina

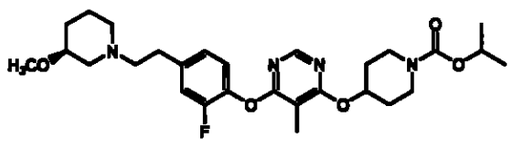
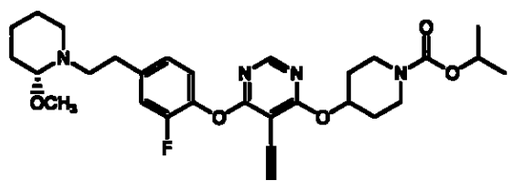
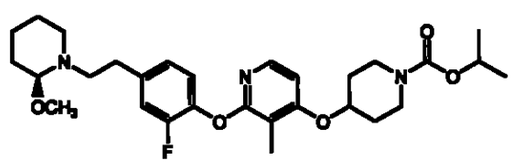
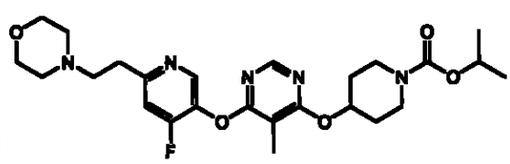
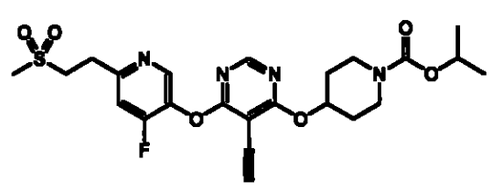
322

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C199		4-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina
C200		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonilamino-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C201		Éster isopropílico de ácido *cis*-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico
C202		Éster isopropílico de ácido *trans*-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico
C203		N-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-3-metil-butiramida
C204		N-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-isobutiramida

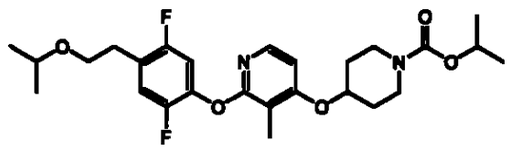
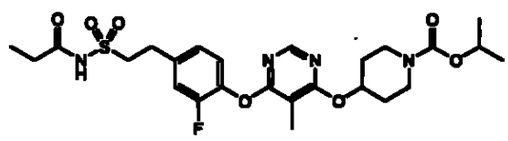
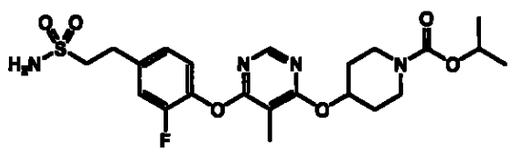
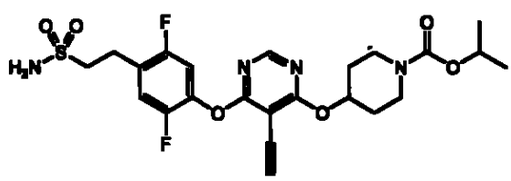
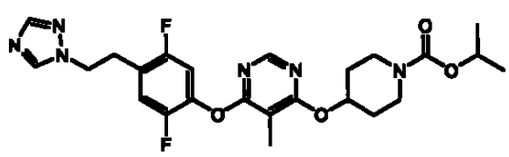
324

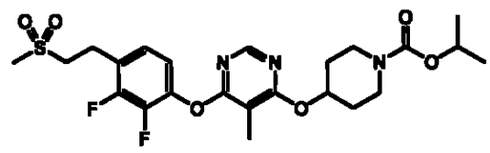
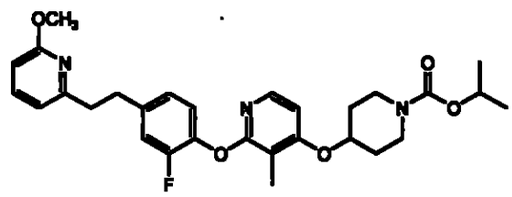
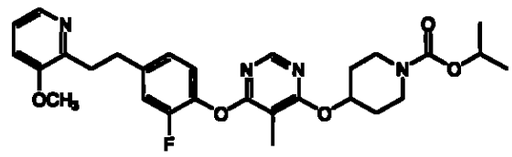
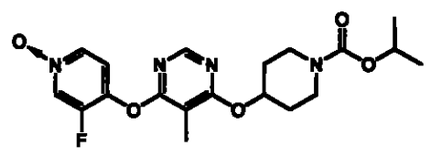
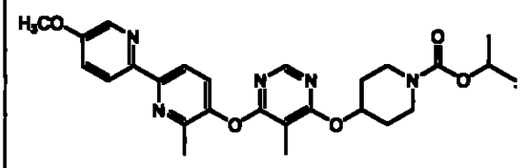
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C205		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C206		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-Fluor-6-(2-metansulfonil-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C207		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciclopropil-6-[2,5-difluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C208		Éster isopropílico de ácido 4-(5-Ciclopropil-6-{2,5-difluor-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C209		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

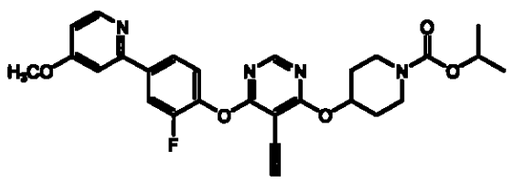
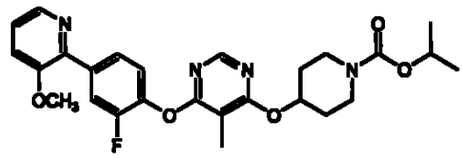
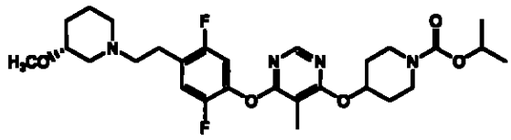
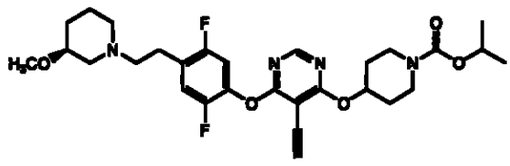
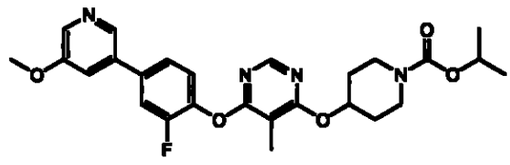
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C210		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C211		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Fluor-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C212		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C213		Éster isopropílico de ácido 4-{2-[2,5-Difluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenoxi]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C214		Éster isopropílico de ácido (R)-4-(6-{2-Fluor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C215		Éster isopropílico de ácido (S)-4-(6-{2-Fluor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C216		Éster isopropílico de ácido (R)-4-(5-Etinil-6-{2-fluor-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C217		Éster isopropílico de ácido (S)-4-(2-{2-Fluor-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C218		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-fluor-6-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C219		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Etinil-6-[4-fluor-6-(2-metansulfonil-etil)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

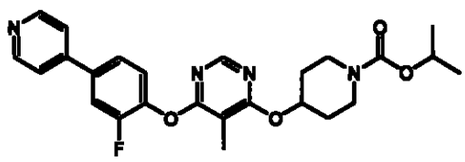
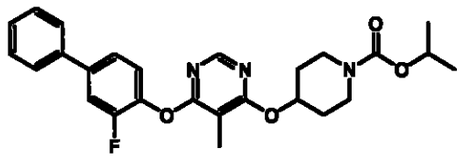
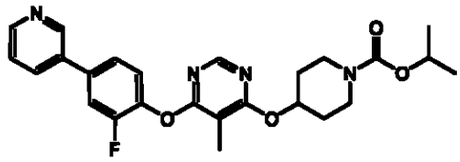
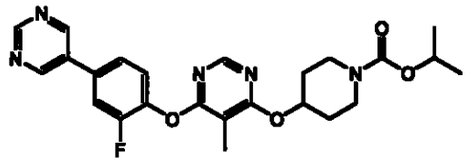
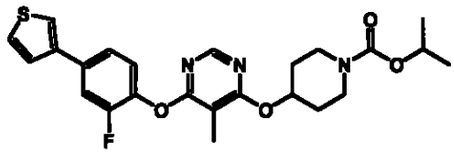
326

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C220		Éster isopropílico de ácido 4-{2-[2,5-Difluor-4-(2-isopropoxi-etil)-fenoxi]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C221		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-propionilsulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C222		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C223		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(2-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-Etinil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C224		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-Difluor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C225		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,3-Difluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C226		Éster isopropílico de ácido 4-(2-{2-Fluor-4-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C227		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-Fluor-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C228		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(3-Fluor-1-oxy-piridin-4-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C229		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(5'-Metoxi-6-metil-[2,2']bipiridinil-5-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C230		Éster isopropílico de ácido 4-{5-Etinil-6-[2-fluor-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C231		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C232		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2,5-Difluor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C233		Éster isopropílico de ácido 4-(6-{2,5-Difluor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-Etinil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico
C234		Éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

329

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C235		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-piridin-4-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C236		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(3-Fluor-bifenil-4-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C237		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-piridin-3-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C238		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-pirimidin-5-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C239		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-tiofen-3-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico

330

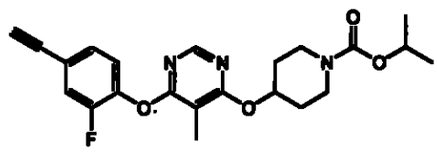
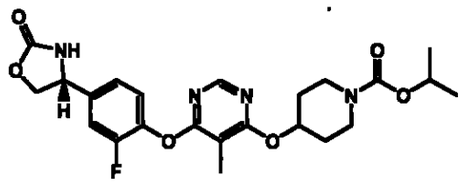
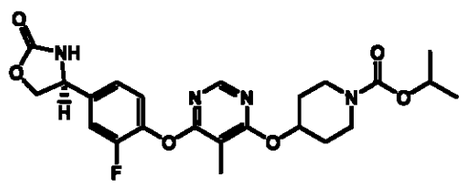
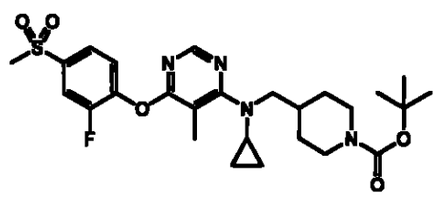
Comp.#	Estructura	Nombre Químico
C240		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Etinil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico
C241		Éster isopropílico de ácido (R)-4-{6-[2-Fluor-4-(2-oxo-oxazolidin-4-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico
C242		Éster isopropílico de ácido (S)-4-{6-[2-Fluor-4-(2-oxo-oxazolidin-4-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico

TABLA D

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
D1		Ester ter-butilico de acido 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico

331

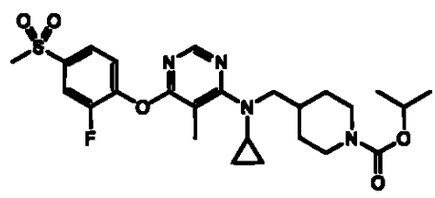
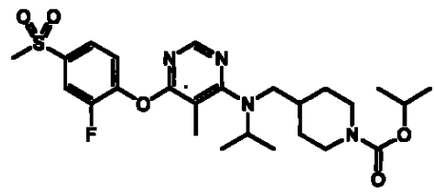
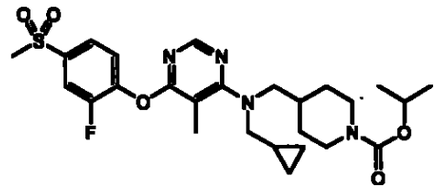
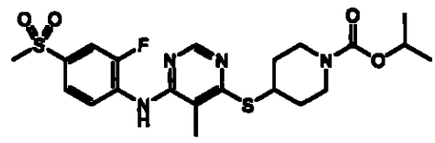
D2		Éster isopropílico de ácido 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico
D3		Éster isopropílico de ácido 4-({[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico
D4		Éster isopropílico de ácido 4-({Ciclopropilmetil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico

TABLA E

Comp.#	Estructura	Nombre Químico
E1		Éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención abarcan todas las sales, solvatos, y particularmente hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

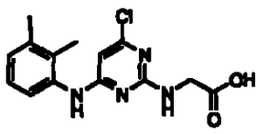
Métodos de Síntesis General

Como resultado de su profundo significado biológico en los eucariotos superiores y la utilización del núcleo de pirimidina en una variedad de fármacos comercializados (Esquema 1) y otros compuestos medicinalmente relevantes,

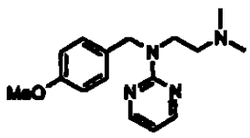
332

piridiminas y piridinas, cumplen una función fundamental como quimiotipos en las campañas de descubrimientos de fármacos. Como consecuencia directa de esto, existe una gran riqueza de literatura científica que describe las construcciones de síntesis así como también la modificación y elaboración química de estas clases de heterociclos.

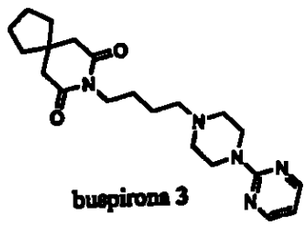
Esquema 1



arotinol 1

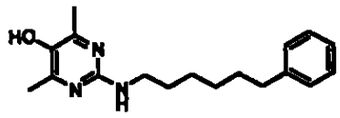


tonzylamina 2



buspirona 3

Esquema 1



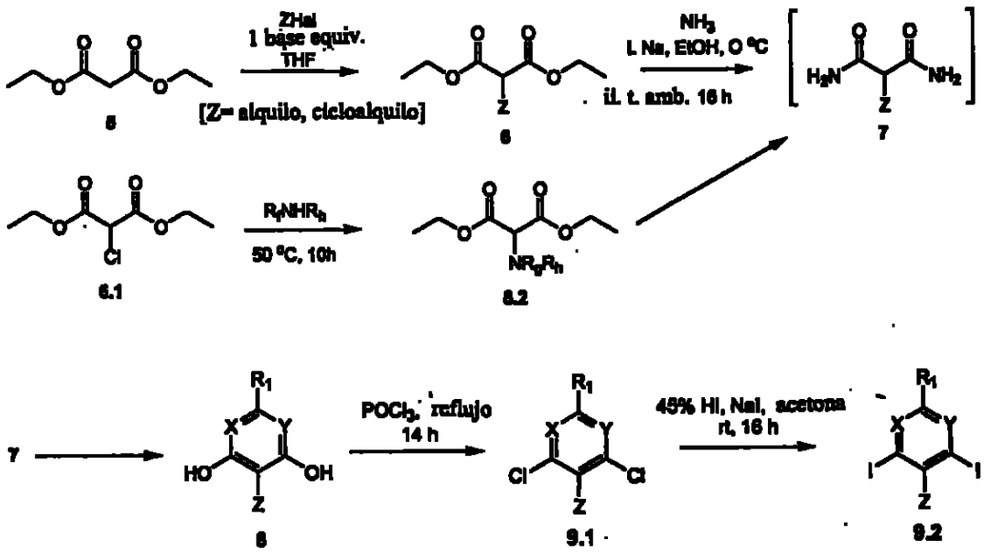
enazadrem 4

Las nuevas pirimidinas y piridinas sustituidas de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con una variedad de manipulaciones de síntesis, todas las cuales resultan familiares para un experto en la materia de química orgánica de síntesis. Algunos métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, los que han sido descriptos en los Esquemas 2-13 que se indican en esta sección de la memoria y en los Ejemplos *infra*.

Los intermediarios dihalo-sustituidos comunes 9,1 y 9,2, usados como punto de partida para la síntesis de los compuestos de la presente invención, están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos en el arte, por ejemplo los que se describen en el Esquema 2a.

333

Esquema 2a

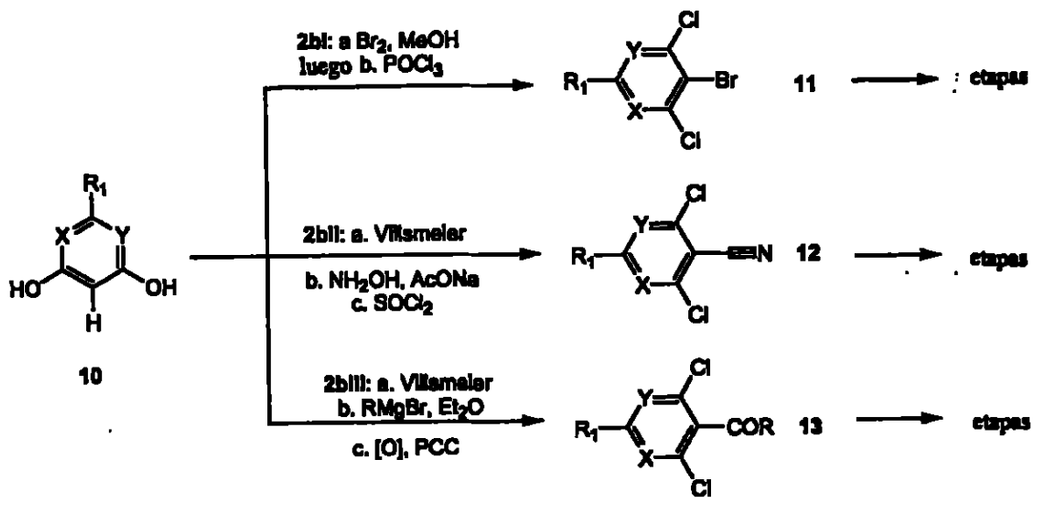


Esto se consigue en dos etapas a partir de di-alquilmalonato C_{1-6}, di-alquilmalonato C_{1-6} particularmente útil es el malonato de dietilo 5. La ciclización a la C5-Z-sustituida-4,6-dihidroxipirimidina 8 se logra a través de una desprotonación inicial catalizada por base de metal alcalino, una estrategia de alquilación o a través de la generación del monoanión usando sodio/EtOH seguido de alquilación usando Z-Hal, reacción subsiguiente de especies de monoalquilo 6 con formamidina en presencia de un alcóxido de metal alcalino, mezclando el malonato y la totalidad o parte de la formamidina con el alcóxido o con el alcóxido y el resto de la formamida. Alternativamente, pueden utilizarse reactivos alternativos tales como malonato de dimetilo, metóxido de sodio, formamida, en solventes alcohólicos de bajo peso molecular, incluyendo metanol, etanol, 2-propanol y similares, para la síntesis mediante calentamiento a un rango de temperatura comprendido entre aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 100°C durante aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 90 minutos seguido de una elaboración con ácido mineral. En una variación preferida, el intermediario clorado 6.1 puede usarse como punto de partida para obtener pirimidina en las cuales los sustituyentes C5 alternativos tales como R_aR_bN son introducidos efectuando desplazamientos nucleofílicos térmicos. La preparación de dihidroxipirimidinas puede lograrse también usando

microorganismos tales como *Rhodococcus* (ver como referencia W097008152 A1). Puede utilizarse una estrategia de orto metalación para facilitar la alquilación C3 del correspondiente núcleo de 2,4-dicloropiridilo 15. Usando n-BuLi a –78°C bajo condiciones anhidras/inertes, seguido de captación del monoanión resultante con un yoduro o bromuro de alquilo apropiado (Esquema 2c) [para referencias ver Mongin, F.; Queguiner, G. Advances] en la metalación dirigida de azinas y diazinas (piridinas, pirimidinas, pirazinas, piridazinas, quinolinas, benzodianinas y carbolinas). Parte 1: Metalación de piridinas, quinolinas y carbolinas. Tetrahedron (2001), 57(19), 4059-4090, Turck, A.; Ple, N.; Mongin, F.; Queguiner, G. Advances en la metalación dirigida de azinas y diazinas (piridinas, pirimidinas, pirazinas, piridazinas, quinolinas, benzodiazinas y carbolinas). Parte 2: Metalación de piridinas, pirazinas, piridazinas y benzodiazinas. Tetrahedron (2001), 57(21), 4489-4505].

La cloración de las posiciones del anillo 4 y 6 para producir un intermediario 8 pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar 8 con un reactivo clorante, tal como, fosgeno, $POCl_3$, (para una referencia ver A. Gomtsyan *et al.*, J, Med Chem. 2002, 45, 3639-3648), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y mezclas de los reactivos anteriores incluyendo $PCl_3/POCl_3$ a temperaturas de reacción elevadas.

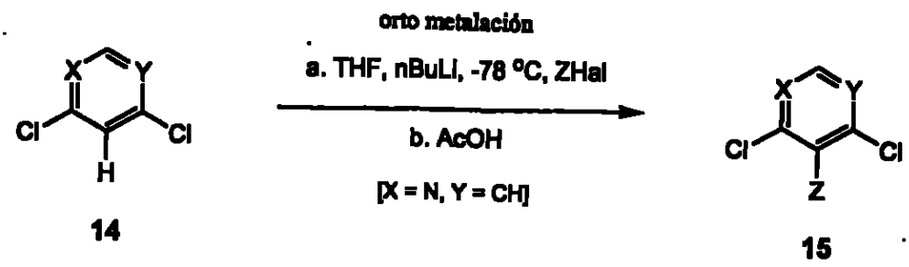
Esquema 2b



En algunas realizaciones de la presente invención se requieren funcionalidades alternativas en la posición C5 del pirimidinilo para lograr el resultado biológico deseado. Dicha funcionalidad puede introducirse a través de un amplio rango de procedimientos de síntesis orgánica. Algunos ejemplos se describen en el Esquema 2b, donde el intermediario común 10 puede convertirse a intermediarios tales como 11, 12, 13 mediante química de síntesis con la cual están familiarizados los expertos en la materia. Los Esquemas 2bii y 2biii se basan inicialmente en la variante de formilación por cloración en una sola etapa de la reacción Villsmeier-Haack que introduce "manipulación sintética" en las posiciones del anillo 3, 4 y 5 del núcleo simultáneamente (para referencias ver; Reacciones de Formilación Clorante con Pirimidinas. Kloetzer, W.; Herberz, M., Monatshefte fuer CEIME (1965), 96(5), 1567-72. Ver también Gontsyan *et al* Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45, 3639 – 3648 y las referencias allí citadas). Cuando Z = nitro, se utilizaron 2,6-dicloro-5-nitropirimidinas comercialmente obtenibles. Cuando es necesario todas las dicloropirimidinas intermediarias (9.1, 11, 12, 13 etc) que se usan como bloques de construcción del núcleo en la presente invención pueden convertirse opcionalmente a 4,6-diiodopirimidinas por intercambio de halógeno usando yoduro de sodio y 45% de ácido yodhídrico tal como se describe en el Esquema 2a.

336

Esquema 2c



14 **15**

Las reacciones de sustitución aromática térmica convencionales de aminas y alcoholes con pirimidinas halogenadas han sido bien documentadas (ver por ejemplo A. G. Arvanitis *et al.*, J. Medicinal Chemistry, 1999, 42, 805-818 y las referencias arriba citadas). Las reacciones de sustitución aromática nucleofílica (SN_{Ar}) de pirimidinas halogenadas deficientes en electrones, son usualmente rápidas y elevado rendimiento. Sin embargo, en algunos casos, tales como los heterociclos halogenados neutros o ricos en electrones, se obtiene una sustitución exitosa mediante calentamiento prolongado.

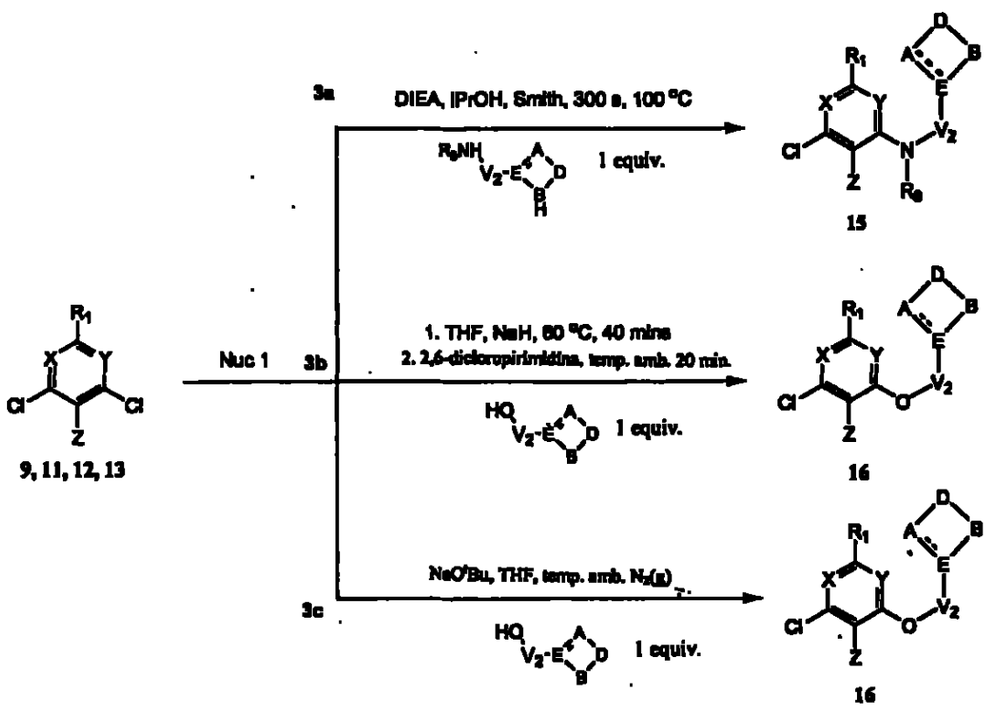
Para facilitar una rápida entrada dentro de muchos de los compuestos de la invención, se utilizó síntesis de microondas (Esquemas 3 y 4). El sintetizador de Smith de Personal Chemistry es un instrumento de calentamiento de campo focalizado comercialmente obtenible que provee condiciones más seguras y más uniformes para llevar a cabo las reacciones de sustitución catalizadas por bases descriptas en los Esquemas 3a, 3b y 3c. Las bases empleadas para dichas conversiones (en las cuales Q = N) incluyen aminas terciarias tales como trietilamina, base de Hunig (es decir, diisopropil-etilamina), N-metilmorfolina y similares. Alternativamente, un experto en la materia puede emplear hidruros de metales alcalinos, carbonato de metales alcalinos, (tales como Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3 y similares), un hidrógenocarbonato de metal alcalino (tal como $LiHCO_3$, $NaHCO_3$, $KHCO_3$ y similares). Cuando Q = N, puede emplearse un solvente alcohólico de alquilo inferior, inerte (tal como MeOH, EtOH, t-PrOH, n-BuOH y similares) o cuando Q = O, puede emplearse un solvente etéreo tal como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, y similares. Los tiempos de reacción para acceder a los intermediarios monosustituidos típicos tales como 15 y 16, pueden estar en un rango de desde aproximadamente 300 s hasta aproximadamente 3000 s y

338

337

cuando se emplean métodos térmicos convencionales (donde Q = O) aproximadamente 20 minutos hasta aproximadamente 120 minutos.

Esquema 3



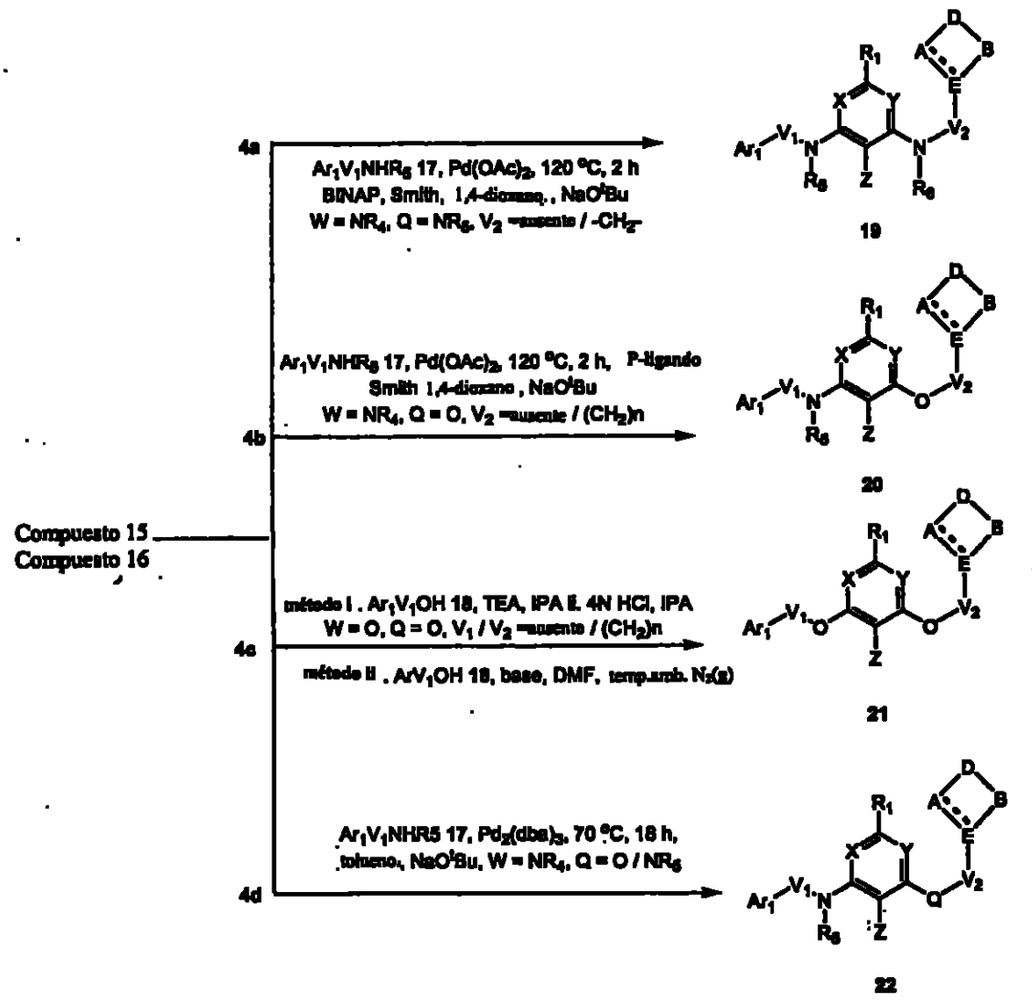
Los métodos para la conversión de las pirimidinas monosustituidas intermediarias 15 y 16 se ilustran en el Esquema 4. Se obtuvieron Ejemplos en los cuales Q = NR_8 (Esquemas 4a, 4b y 4d) usando aminaciones catalizadas por paladio. Esta estrategia de síntesis ha emergido como la poderosa herramienta en tiempos recientes para la síntesis de aril y heteroaril anilinas sustituidas (para referencia ver S. L. Buchwald., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 131) y las referencias aquí citadas). La reacción de una amina apropiadamente sustituida (tal como el intermediario 17) en presencia de un catalizador de metal de transición de paladio o alternativo seleccionado pero sin limitarlo a $Pd_2(db2)_3$, $Pd(Oac)_2$, CuI, $Cu(Otf)_2$, $Ni(COD)_2$, $Ni(acac)_2$ en un solvente anhidro apropiado (tal como, THF, 1,4-dioxano, y similares) con una base de alcóxido de metal alcalino fuerte (tal como NaO^tBu, KO^tBu y similares). Un ligando apropiado que se emplea en esta etapa puede seleccionarse entre BINAP, P(o-tolilo)$_3$, tBu_3P, DPPF,

339

$P[N(^tBu)(CH_2)CH_3]_3N$ y similares cuando el catalizador es un complejo derivado de paladio.

Alternativamente, para las aminaciones arilo "de tipo Ullman-type" catalizadas por complejos derivados de cobre, la base empleada puede estar seleccionada entre un carbonato de metal alcalino en un solvente aprótico polar (tal como *N,N*-dimetilacetamida, DMF, DMSO, y similares) con L-prolina, L-metilglicina o dietilsalicilamida como ligando (para referencia ver D. Ma, Organic Lett, 2003, 5, 14, 2453-2455).

Esquema 4



339

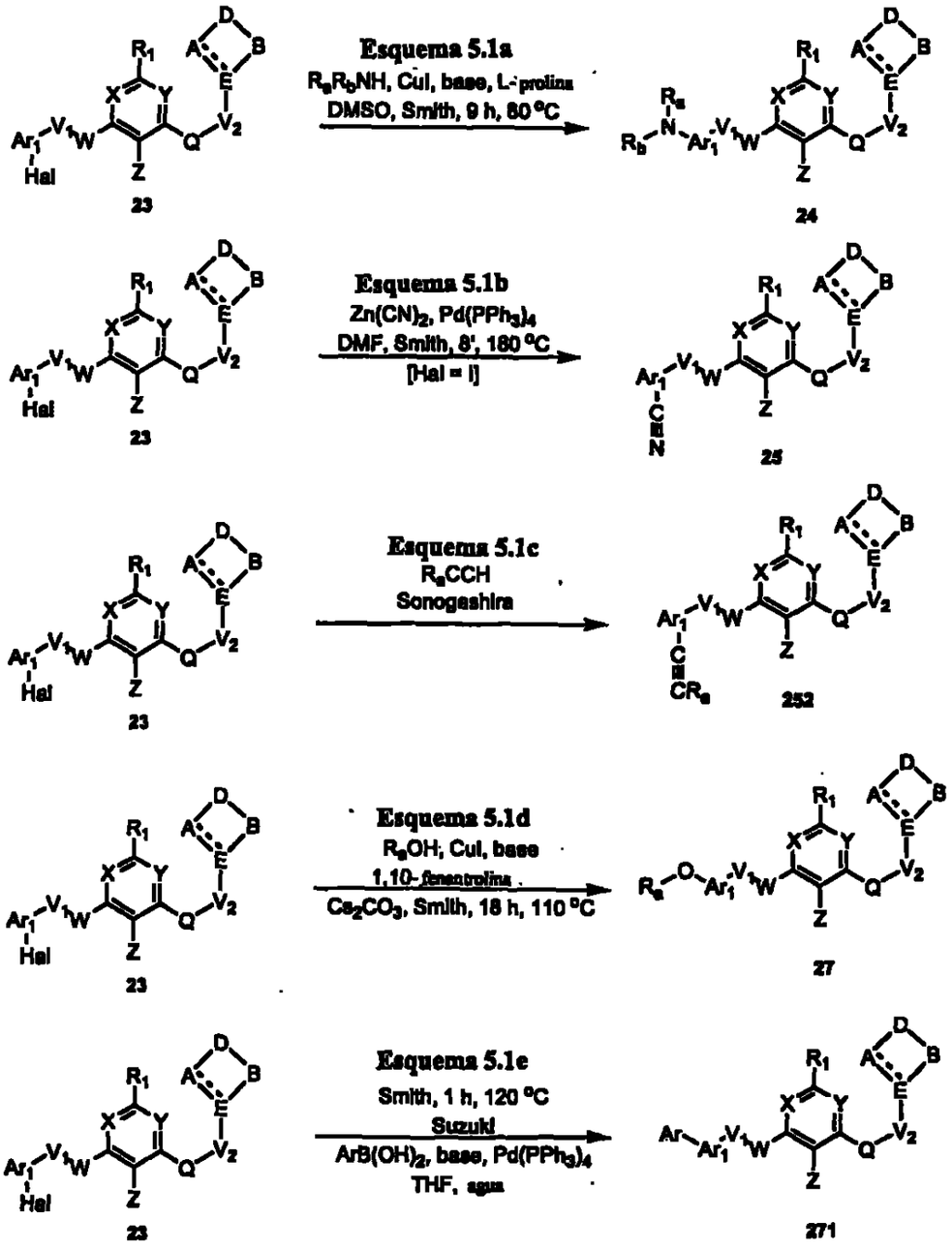
Los compuestos de la fórmula general 19 a 22 pueden obtenerse también invirtiendo el orden de las etapas de reacción (es decir, por introducción de W seguido de Q), donde la etapa inicial comprende la introducción de cualquiera de los Intermediarios 17 ó 18, mediante el uso de una base en ^{i}PrOH seguido de adición de HCl 4N en dioxano.

Tal como se ilustra en el Esquema 5, se utilizaron acoplamientos catalizados por metal de transición similares para obtener moléculas de la fórmula general 24 y 27 (Esquema 5.1) donde el sustituyente Ar_1 del Intermediario 23 se modifica para proporcionar análogos con sustituyentes alquil amino (es decir, NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o un alquilo C_{1-6} sustituido, o R_a y R_b conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico, tal como se describe aquí). Alternativamente, el átomo ligador puede ser oxígeno, utilizando el método catalizado por CuI para la formación de C-O aromático descripta por Buchwald (ver como referencia S.L. Buchwald; Organic Lett., 2002, 4, 6, 973-976) utilizando, por ejemplo 10 mol % de CuI, 20 mol % de 1,10-fenantrolina, 2 equivalentes de Cs_2CO_3, a 110°C durante 18 horas (Esquema 5d), con una sustitución de yodo Ar_1 en el sustrato. Importantes transformaciones organometálicas adicionales a partir de los Intermediarios halo 23 a análogos activos de la presente invención, incluyen los bien conocidos acoplamientos catalizados por paladio de ácidos aril borónicos apropiadamente sustituidos a través de la "reacción de acoplamiento de Suzuki" (Esquema 5e).

341

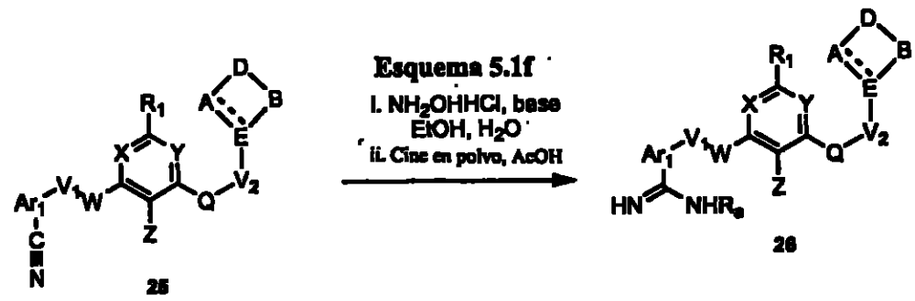
340

Esquema 5.1



352

341

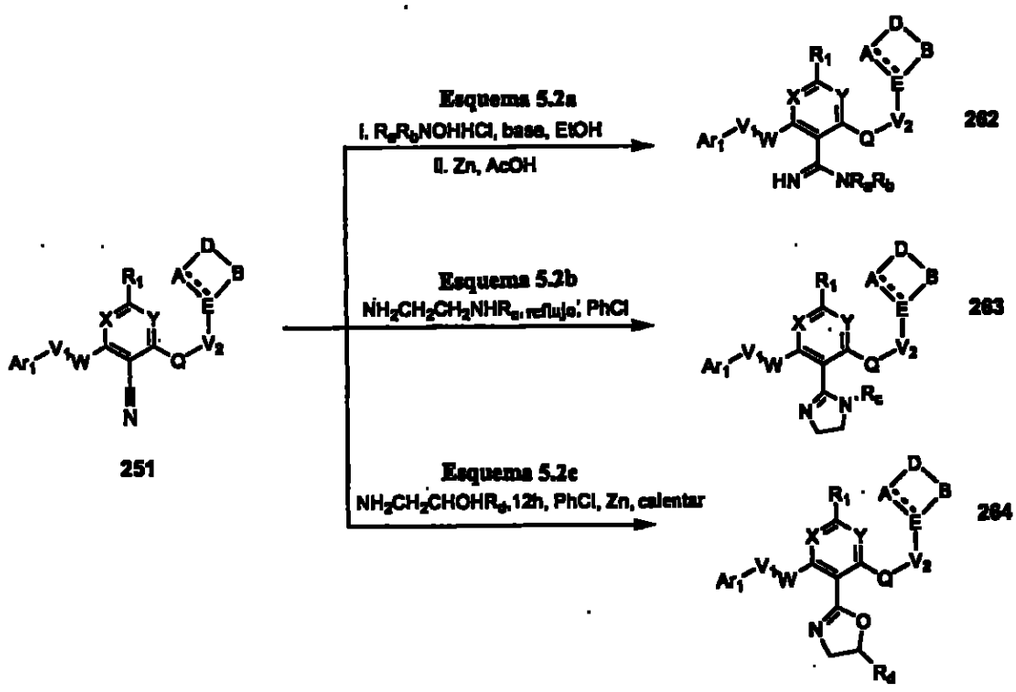


El acoplamiento de Suzuki representa un método ampliamente usado para la síntesis de compuestos biarilo y ha sido ya aplicado a escala industrial. Durante mucho tiempo esta reacción se limitó al uso de bromuros de arilo, yoduros de arilo, o cloruros de arilo deficientes en electrones como materiales de partida. Por lo tanto, no era asequible una realización general para la obtención de los compuestos biarilo deseados usando cloruro de arilo fácilmente obtenibles y baratos. En los últimos dos años, sin embargo, se desarrollaron varios nuevos protocolos para el acoplamiento de Suzuki con cloruros de arilo. Estos métodos permiten una eficiente síntesis de biarilos, independientemente del patrón de sustitución y las propiedades electrónicas de los materiales de partida. Estos conceptos que fueron desarrollados por grupos de investigación de Fu, Buchwald, Guram, Beller así como también Trudell y Nolan han sido resaltados en "Métodos Modernos del Acoplamiento Cruzado de Suzuki: largamente esperadas vías de síntesis generales usando cloruros de arilo. Groger, Harald, Journal fuer Praktische CEIME (Weinheim, Germany) (2000, 342(4), 334-339. Alternativamente, puede introducirse funcionalidad adicional usando otras transformaciones catalizadas por metales tales como cianación usando cianuro de zic (II) bajo condiciones de irradiación en microondas para obtener compuestos de la fórmula general 25 o la bien documentada "reacción de Sonogashira" catalizada por Pd (Esquema 5c) para la introducción de alquinos terminales. Más recientemente, el Acoplamiento de Sonogashira ha sido descripto como productor de cantidades casi cuantitativas del producto deseado usando las condiciones de reacción apropiadas en completa ausencia de catalizadores de paladio (para referencia ver "Primeros Ejemplos de los Acoplamientos de Tipo Sonogashira Libres de Metales de Transición" Leadbeater, Nocholas E.; Marco,

343

María; Tominack, Bonnie H. Organic Letters (2003), 5(21), 3919-3922, y también las reacciones de acoplamiento de tipo Sonogashira libres del metal de transición, en agua, Appukkuttan, Prasad; Wim; Van der Eycken, Eric, European Journal of Organic Chemistry (2003), (24), 4713-4716. En otras realizaciones preferidas de la presente invención, dicha química de metal de organotransición puede usarse para introducir grupos funcionales similares en la posición C5 o en la posición C3 de los respectivos núcleos de pirimidina y piridilo. Por ejemplo, los intermediarios de yodo o bromo C5 pueden cianarse o bien alquinilarse tal como se describe en los Esquemas 5.2 y 5.3. En realidad, los derivados de nitrilo avanzados de la presente invención pueden modificarse opcionalmente a través de manipulaciones de síntesis tal como las señaladas en los Esquemas 5.1f y Esquemas 5.2a-c.

Esquema 5.2

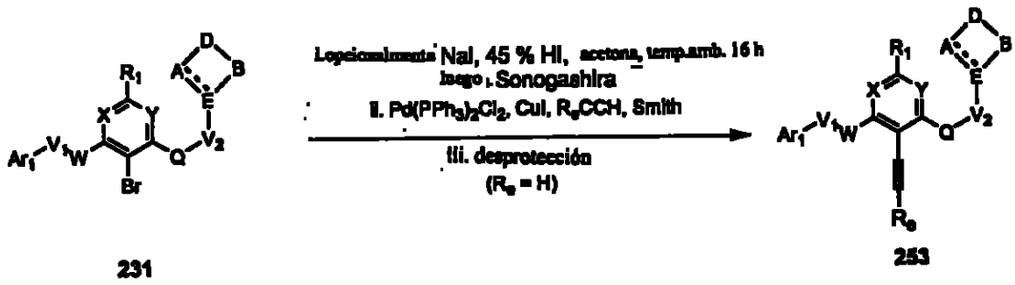


Una realización particular es aquella en la cual el grupo Hal en Ar está situado en la posición para del anillo fenilo (Ar). En otra realización particular de la invención, el grupo Hal es cloro en la posición 2 de una porción de piridilo trisustituida (intermediario 28). Los métodos catalizados por metal de

343

organotransición para la sustitución de este halógeno se describen en el Esquema 6.

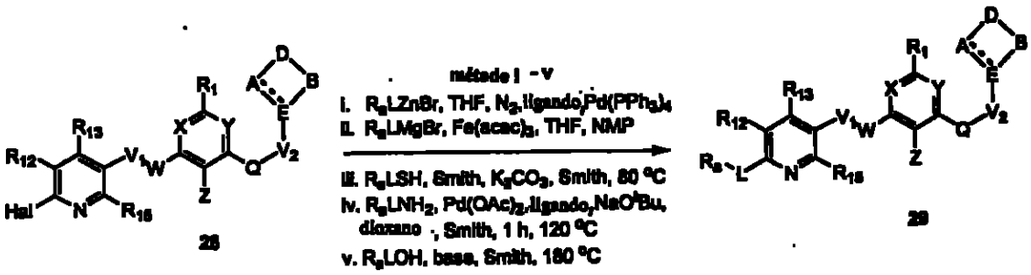
Esquema 5.3



231 253

Una sustitución particular para los compuestos 19-29 es aquella en la cual D = $NCOOR_c$ donde R_c es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} y cada uno está adicionalmente sustituido. Pueden prepararse uretanos de este tipo directamente a partir de los intermediarios descriptos en los Esquemas 3 y 4 cuando D = NH. En algunas reacciones, el uso de un grupo protector de nitrógeno apropiado (tal como, ^{t}Boc, Cbz, Moz, Alloc, Fmoc y similares) puede ser necesario durante la modificación química adicional del núcleo. La desprotección puede lograrse usando reactivos convencionales conocidos por los expertos en la materia (estos podrían incluir TFA, ácido mineral, paladio/gas de hidrógeno y similares en un sistema solvente alcohólico o etéreo elegido entre metanol, etanol, *ter*-butanol, THF, 1,4-dioxano, y similares). En caso de que la molécula objetivo contenga 2 grupos protectores, puede adoptarse una estrategia de protección ortogonal. La amina secundaria desprotegida (D = NH) puede modificarse subsiguientemente de manera acorde.

Esquema 6



28 29

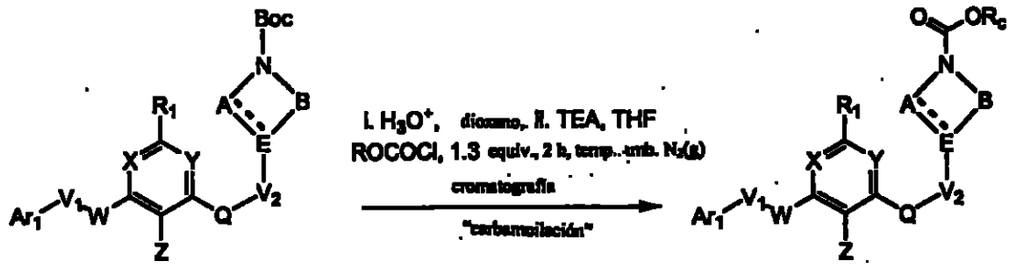
345

.344

Los Esquemas 7, 8 y 9 ilustran las químicas en las cuales la generación de un carbamato, una urea o una amida puede ejecutarse la reacción apropiada en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria tal como TEA, DIEA y similares, en un sistema solvente inerte.

Tal como se ilustra en el Esquema 7, el uretano 19 puede obtenerse mediante una reacción de uretano usando haluro de R_cOCO- (donde R_c es tal como se ha descripto *supra*, y el haluro es cloro, bromo o yodo, es particularmente útil el cloro) en un solvente inerte con o sin base. Entre las bases apropiadas se incluyen carbonatos de metales alcalinos (tales como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un hidrógenocarbonato de metal alcalino (tal como hidrógenocarbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares), una amina terciaria (tales como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, y similares), o una amina aromática (tal como piridina, imidazol, poli-(4-vinilpiridina), y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno, y similares) o solventes polares (tales como, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, y similares). La temperatura de reacción está dentro de un rango de desde aproximadamente –20°C hasta 120°C, preferiblemente aproximadamente 0°C a 100°C.

Esquema 7



30 31

346

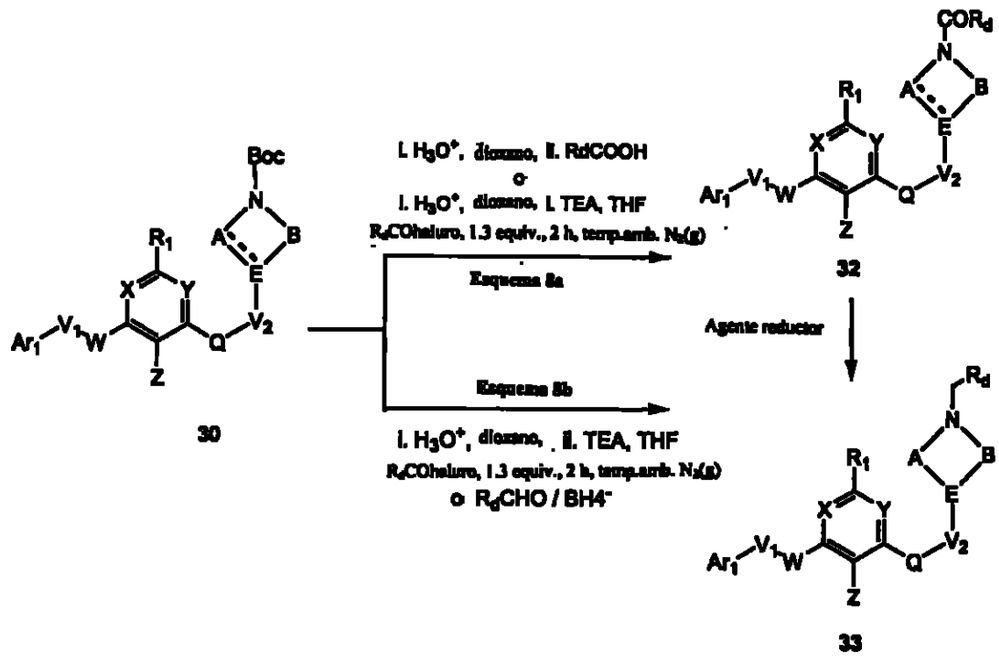
345

Tal como se muestra en el Esquema 8a, el intermediario amino obtenido a partir de la desprotección ácida de 30 puede funcionalizarse a las amidas representadas por las especies 32. El carbamato 20 se hace reaccionar primero con HCl 4N en dioxano o alternativamente TFA en diclorometano y se hace reaccionar adicionalmente con un ácido carboxílico (R_dCO_2H, donde tal como se usa en el Esquema 8a, R_d es Ar, o un alquilenoC_{1-6}-Ar; Ar puede estar sustituido o no sustituido y tiene el mismo significado que se describe aquí) con un agente condensador de deshidratación en un solvente inerte con o sin una base para proveer la amida 23 de la presente invención. El agente de condensación deshidratante incluye diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC•HCl), hexafluorfosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBroP), hexafluorfosfato de benzotriazoloiloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorfosfato de *O*-(7-azabenzo triazol-1-il)1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), o 1-ciclohexil-3-metilpoliestireno-carbodiimida. La base incluye una amina terciaria (tal como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes de nitrilo (tales como, acetonitrilo, y similares), solvente de amida (*N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, y similares) y mezclas de los mismos. Opcionalmente, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), poliestireno de HOBT-6-carboxaamidometilo, o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) pueden usarse como agentes reactivos. La temperatura de reacción está comprendida dentro de un rango de desde aproximadamente –20°C hasta 50°C, preferiblemente aproximadamente 0°C hasta 40°C.

347

346

Esquema 8



Alternativamente, las amidas 32 de la presente invención pueden obtenerse mediante una reacción de amidación usando un haluro ácido (tal como R_dCOCl) y una base en un solvente inerte (Esquema 8a). La base incluye un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares), un hidrógenocarbonato de metal alcalino (tal como, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio, y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y similares), una amina terciaria (tal como, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazol, poli-(4-vinilpiridina), y similares). El solvente inerte incluye solventes halocarbonados inferiores (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes de amida (tales como, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, y similares), solventes aromáticos (benceno, tolueno, piridina, y similares) y mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están dentro de un rango

348

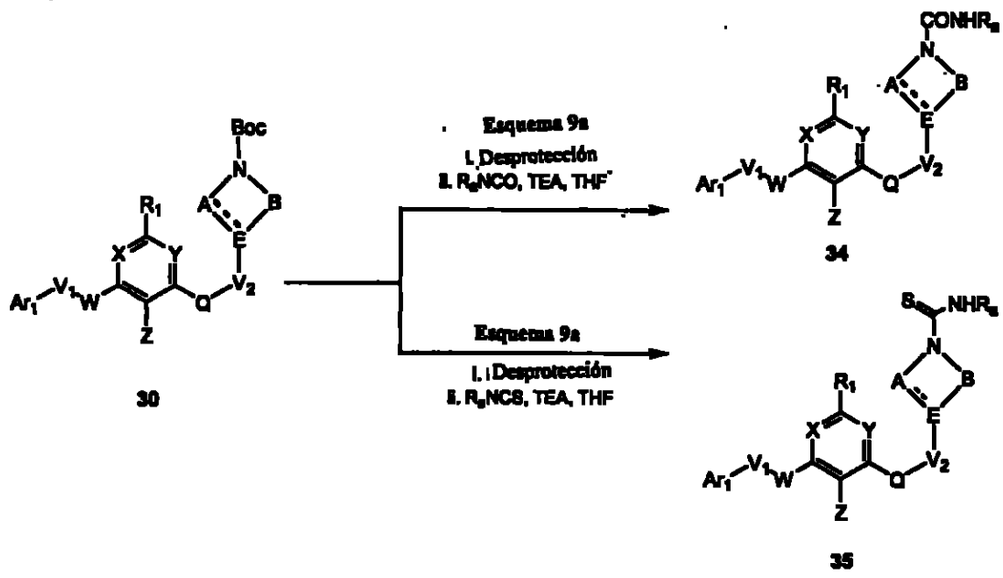
de desde aproximadamente –20°C hasta 50°C, preferiblemente aproximadamente 0°C hasta 40°C.

Asimismo tal como se ilustra en el Esquema 8, la amida 32 puede reaccionar con un agente reductor en un solvente inerte para proveer la amina 33 de la presente invención. El agente reductor incluye hidruros de aluminio de metal alcalino (tales como hidruro de litio aluminio, y similares), borohidruro de metal alcalino (tales como borohidruro de litio y similares), hidruros de trialcoxialuminio de metal alcalino (tales como, hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio de litio, y similares), hidruros de dialquilaluminio (tales como, hidruro de di-isobutilaluminio y similares), borano, dialquilboranos (tales como, di-isoanil borano, y similares), hidruros de trialquilboro de metal alcalino (tal como hidruro de trietilboro de litio, y similares). El solvente inerte incluye solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes aromáticos (tales como, tolueno, y similares) y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está dentro de un rango de aproximadamente –78°C a 200°C, tal como aproximadamente 50°C hasta 120°C.

Alternativamente, la amina 33 de la presente invención puede obtenerse mediante una reacción de aminación reductiva usando el intermediario de amina secundaria desprotegido con ácido con un aldehído (R_8CHO) y un agente reductor en un solvente inerte con o sin un ácido. El agente reductor incluye triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, un complejo de borano-piridina, y similares). El solvente inerte incluye solventes de alcohol de alquilo inferior (tales como, metanol, etanol, y similares), solventes de halocarburo inferior (tales como, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno, y similares) y mezclas de los mismos. El ácido incluye un ácido inorgánico (tal como, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares) o un ácido orgánico (tal como, ácido acético, y similares). La temperatura de reacción está comprendida entre aproximadamente –20°C hasta 120°C, preferiblemente aproximadamente 0°C hasta 100°C. Además, esta reacción, puede llevarse a cabo opcionalmente bajo condiciones de microonda.

348

Esquema 9



Además, tal como se ilustra en el **Esquema 9b**, la tiourea **35** puede obtenerse desprotegiendo el intermediario común **30** y permitiendo que la amina (es decir, D = NH) reaccione con una variedad de tioisocianatos (R_aNCS, en donde R_a tiene el mismo significado que se describe aquí) en un solvente inerte con o sin una base. Las bases apropiadas incluyen un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un hidrógenocarbonato de metal alcalino (tal como, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o un amina aromática (tal como, piridina, imidazol y similares). El solvente inerte incluye solventes de halocarburo inferior (tales como, diclorometano, dicloretano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como, tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes aromáticos (tales como, benceno, tolueno y similares) o solventes polares (tales como, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares). La temperatura de reacción está en un rango de desde

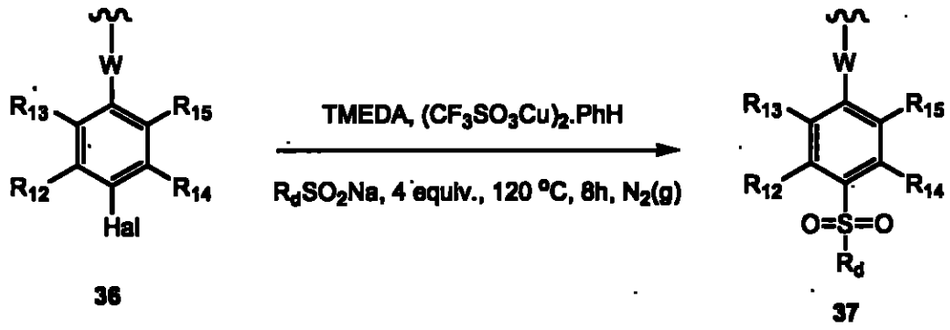
350

349

aproximadamente -20°C a 120°C, preferiblemente aproximadamente 0°C a 100°C.

El **Esquema 10** ilustra la síntesis de para-alquil sulfonas (**37**) que se usan como bloques de construcción de arilo en el **Esquema 4** de la presente invención, donde R_{10}-R_{13} tiene el mismo significado descripto aquí. Los métodos comunes para preparar estas sulfonas incluyen la oxidación de sulfuros o la sulfonilación de arenos usando haluros de aril sulfonilo o ácidos aril sulfónicos en presencia de un catalizador de un ácido fuerte (ver para referencia general: la Química Orgánica del Azufre; Oae S., Ed.; Plenum Press: New York, 1977). La conversión óptima al areno **37** opcionalmente 2,5-disustituido se obtiene térmicamente cuando Hal es preferiblemente iodo usando 5 mol % $(CuOTf)_2$·PhH y 10 mol % N,N'-dimetiletilendiamina en DMSC mediante el método de Wang et al (ver para referencia Wang Z.; Baskin J. M., Org. Lett, 2002, 4, 25, 4423-4425). En algunas realizaciones, R_{10} y R_{13} son cada una independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-6}; R_{11} y R_{12} son ambos H; Hal = Br, I; y Q1 = OH, o NH_2.

Esquema 10



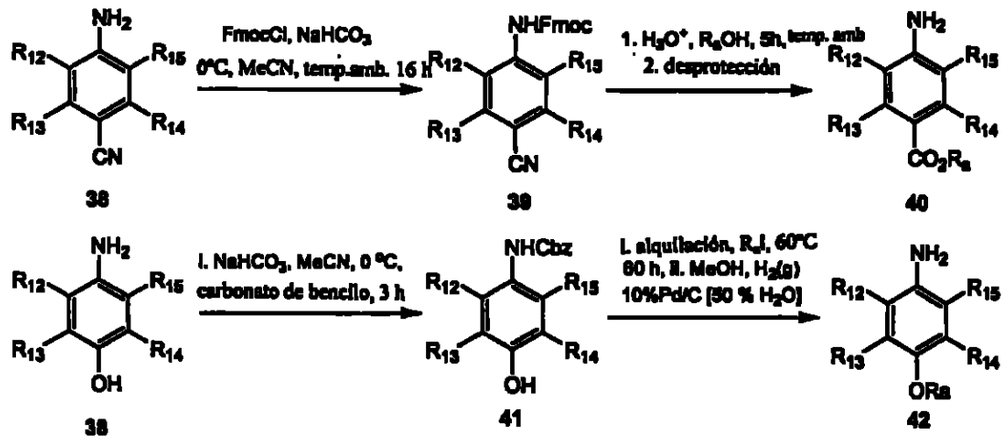
36 **37**

Pueden usarse métodos de síntesis orgánica convencionales alternativos para introducir sustituyentes alternativos en el componente Ar. En un ejemplo en el que el átomo ligador es Q = N, la manipulación puede llevarse a cabo usando etapas de protección y desprotección convencionales de FmocCl y CbzCl con las cuales están familiarizados los expertos en la materia (**Esquema 11**, donde R_{10}-R_{13} tienen el mismo significado que se describe aquí) y usando subsiguientemente la anilina desprotegida en etapas subsiguientes tales como las

350

descriptas en el **Esquema 4.** El nitrilo **39**, puede transformarse alternativamente en las amidinas (ver Tabla de compuestos) mediante el uso de HCl de hidroxilamina seguido de reducción usando zinc/ácido acético. En algunas realizaciones de la invención R_{10} es halógeno, y R_{13} es H o halógeno.

Esquema 11

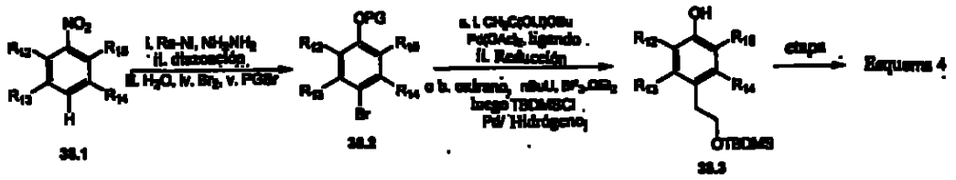


El **Esquema 11.1** de síntesis, describe algunas de las estrategias de la síntesis orgánica de la presente invención para acceder a los bloques de construcción aromática avanzados requeridos para ser usados en el **Esquema 4c** donde R_{10}-R_{13} son preferiblemente halógeno, alcoxi o alquilo inferior. Después de la incorporación en los análogos de la presente invención a través de las metodologías descriptas en el **Esquema 4c**, los intermediarios tales como los de tipo **38.3** pueden desprotegerse a través del uso de agentes de desprotección de sililo apropiados tales como TBAF o HF. Los alcoholes terminales resultantes pueden estar opcionalmente modificados (para referencia ver T. Matsui et al., Biorg. Med. Chem, 10, 2002, 3787).

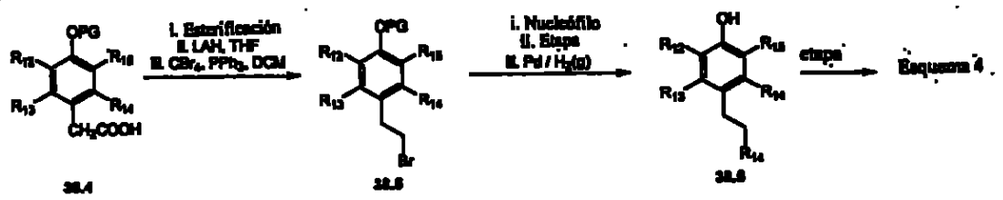
352

351

Esquema 11.1

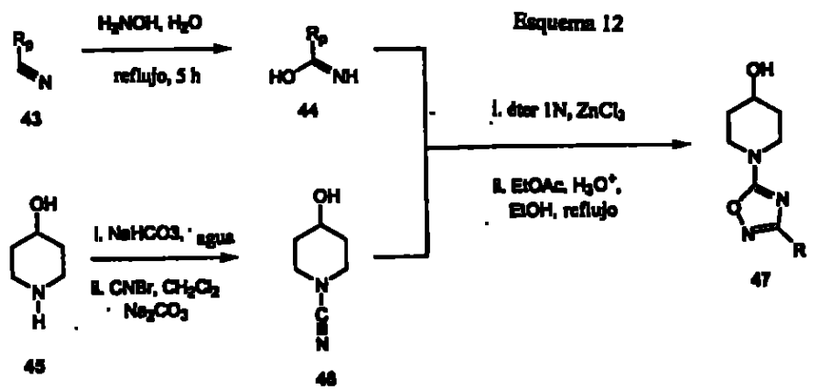


Esquema 11.2



La síntesis de la variante de 3,5-oxadiazolo se describe en el **Esquema 12**. El acoplamiento catalizado por cloruro de zinc(II) de la amidoxima **44** con 4-hidroxipiperidina, **46** derivado de CNBr proporcionó el bloque de construcción **47** después de elaboración ácida, en el cual se utiliza subsiguientemente en las secuencias de reacción que se describen tal como se ilustra en el **Esquema 3.**

Esquema 12



353

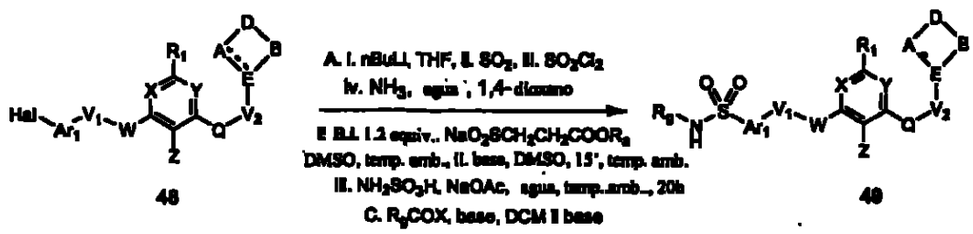
352

En una realización preferida de la presente invención, puede introducirse un grupo sulfonamida en la posición meta o para. Esto puede lograrse a través de varias manipulaciones posibles de etapas múltiples de síntesis que incluyen la reacción de amoníaco con cloruros de sulfonilo (**Esquema 13A**) o alternativamente las sulfonamidas pueden obtenerse por reacción de sales de ácido sulfínico con una fuente electrofílica de nitrógeno tal como ácido hidroxilamina-O-sulfónico o bis-(2,2,2-tricloretil)-azodicarboxilato. Preferiblemente el 3-metoxi-3-oxapropano-1-sulfinato puede servir como porción dadora de sulfinato a través de una simple alquilación y subsiguientemente puede removerse a través de una reacción de beta-eliminación. La reacción del sulfinato resultante con una fuente electrofílica de nitrógeno provee el análogo de sulfonamida primario de la corriente en invención. Dichos intermediarios pueden opcionalmente modificarse adicionalmente a amidas tal como las representadas por la fórmula general **49**. Las acilsulfonamidas de este tipo pueden obtenerse mediante una reacción de amidación usando un anhídrido o haluro ácido (tales como, R_8COCl o $(R_8CO)_2O$) y una base en un solvente inerte (**Esquema 13C**). La base incluye un carbonato de metal alcalino (tal como, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares), un hidrógenocarbonato de metal alcalino (tales como, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio y similares), un hidróxido alcalino (tal como, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y similares), una amina terciaria (tal como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina y similares), o una amina aromática (tal como, piridina, imidazol, poli-(4-vinilpiridina) y similares). El solvente inerte incluye solventes de halocarburo inferior (tales como, diclorometano, dicloretano, cloroformo y similares), solventes etéreos (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes de amida (tales como, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida y similares), solventes aromáticos (benceno, tolueno, piridina y similares) y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción está dentro de un rango comprendido entre aproximadamente -20°C a 50°C, preferiblemente aproximadamente 0°C hasta 40°C.

352

353

Esquema 13



Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas generales de síntesis que se describen aquí así como también con los procedimientos relevantes de la literatura que usan los expertos en la materia. Entre los ejemplos de reactivos y procedimientos para estas reacciones aparecerán a continuación en los Ejemplos operativos. La protección y desprotección puede llevarse a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en el arte (ver por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]; que se incorporan aquí como referencia en su totalidad).

La presente invención abarca también diastereómeros así como también isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros que incluyen mezclas racémicas, así como también enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la Fórmula (I). La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se lleva a cabo mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia.

La presente invención abarca también diastereómeros así como también isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como también enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la Fórmula (I). La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se logra mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los expertos en la materia.

354

INDICACIONES Y MÉTODOS DE PROFILAXIS Y/O TRATAMIENTO

Además de los usos beneficiosos procedentes para los compuestos de la presente invención que se describen aquí, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades adicionales. Sin limitación, estos incluyen los siguientes:

Las patologías más significativas en la diabetes de Tipo II, son la señalización de insulina alterada en sus tejidos objetivo ("resistencia a la insulina") e insuficiencia de las células productoras de insulina del páncreas para secretar un grado de insulina apropiado en respuesta a una señal hiperglicémica. Las terapias corrientes para tratar esta última enfermedad incluye inhibidores de la célula β del canal de potasio sensible al ATP para desencadenar la liberación de la insulina endógena almacenada, o la administración de insulina exógena. Ninguna de estas logra una normalización apropiada de los niveles de glucosa en la sangre y ambas indican el riesgo de inducir hipoglicemia. Por estas razones, existe un intenso interés en el desarrollo de productos farmacéuticos que funcionen en forma de una acción dependiente de la glucosa, es decir potenciadores de la señalización de glucosa. Los sistemas de señalización fisiológica que funcionan de esta manera están bien caracterizados e incluyen los péptidos intestinales GLP1, GIP y PACAP. Estas hormonas actúan a través de su receptor acoplado a la proteína G relacionado, para estimular la producción de cAMP en las células β pancreáticas. El aumento de cAMP no parece dar como resultado 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, incluyendo el canal de potasio sensible al ATP, los canales de potasio sensibles al voltaje, y la maquinaria exocitótica, se modifican de modo tal que la respuesta de secreción de insulina a un estímulo de glucosa post-prandial se incrementa notablemente. Por consiguiente, los agonistas de los nuevos GPCRs de las células β que funcionan de manera similar, incluyendo **RUP3** estimularían también la liberación de insulina endógena y por consiguiente promoverían la normoglicemia en la diabetes de Tipo II.

356

355

Se ha establecido también que el aumento de cAMP, por ejemplo como resultado de la estimulación de GLP1 promueve la proliferación de las células β, inhibe la muerte de las células β, y por lo tanto mejora la masa de los islotes. Se considera qué este efecto positivo sobre la masa de las células β será beneficioso tanto para la diabetes de Tipo II, donde se produce insuficiente insulina como para la diabetes de Tipo I, donde las células β son destruidas por una respuesta de autoinmunidad inapropiada.

Algunos GPCRs de las células β incluyendo **RUP3** están también presentes en el hipotálamo donde modulan el apetito, la saciedad, disminuyen la ingestión de comida, controlan o disminuyen el peso y gasto de energía. Por lo tanto, dada su función dentro del circuito hipotalámico, los agonistas o los agonistas inversos de estos receptores incluyen el hambre, promueven la saciedad y por lo tanto modulan el peso.

También ha quedado bien establecido que las enfermedades metabólicas ejercen una influencia negativa sobre los otros sistemas fisiológicos. Por lo tanto, existe a menudo un codesarrollo del estado de múltiples enfermedades (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 en enfermedades secundarias que claramente ocurren secundarias a la diabetes (por ejemplo, enfermedad del riñón, neuropatía periférica). Por lo tanto, se espera que el tratamiento eficaz de las enfermedades diabéticas resultará a su vez beneficioso para las enfermedades interconectadas.

En algunas realizaciones de la presente invención, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia, diabetes de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, diabetes idiopática de tipo 1 (Tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes de tipo 2 de iniciación precoz (EOD), diabetes atípica de iniciación en la juventud (YOAD), diabetes de iniciación en la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con desnutrición, diabetes gestacional, enfermedad cardiaca coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, restenosis después de angioplastía, enfermedad vascular periférica, claudicación

intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipemia post-prandial, trastornos de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), trastornos de alteración de la glucosa en el plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo, enfermedad periférica arterial, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glómerulosclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, infarto de miocardio, ataques de isquemia transitoria, apoplejía, restenosis vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo con alteración de glucosa, trastornos de alteración de la tolerancia a la glucosa, trastornos de alteraciones de la glucosa en el plasma en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, desórdenes del tejido conectivo y de la piel, ulceraciones del pie y colitis ulcerativa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos de tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo en un individuo, que comprende administrar al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se describe aquí o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es la diabetes de tipo II. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo I. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es el

síndrome X. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un ser humano.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para disminuir la ingestión de comida en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un ser humano.

Un aspecto de la presente invención pertenece a métodos para inducir saciedad en un individuo que comprende administrar al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un ser humano.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para controlar o disminuir el aumento de peso de un individuo que comprende administrar al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o de una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un ser humano.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a los métodos en los cuales el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención pertenece a los métodos para modular el receptor **RUP3** en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención o con una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto es un agonista. En algunas

realizaciones, el compuesto es un agonista inverso. En algunas realizaciones, el compuesto es un antagonista. En algunas realizaciones, la modulación del receptor **RUP3** es el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo y complicaciones del mismo. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo II. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperglicemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hiperlipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es hipertrigliceridemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo I. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es dislipidemia. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es el síndrome X. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** reduce la ingestión de comida del individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo, que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del

receptor **RUP3** induce saciedad en un individuo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones del ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para modular un receptor **RUP3** en un individuo que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención donde la modulación del receptor **RUP3** controla o reduce el aumento de peso del individuo. En algunas realizaciones el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones es un ser humano. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención pertenece al uso de un compuesto tal como se describió aquí, para la producción de un medicamento para ser usado en el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo. En algunas realizaciones, el desorden relacionado con el metabolismo es diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

Un aspecto de la presente invención pertenece al uso de un compuesto tal como el que se describe aquí, para la producción de un medicamento para ser usado en la disminución de la ingestión de comida en un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero

360

es un ser humano. El algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención pertenece al uso de un compuesto tal como el que se describe aquí, para la producción de un medicamento para ser usado en la inducción de saciedad en un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. El algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención pertenece al uso de un compuesto tal como el que se describe aquí, para la producción de un medicamento para ser usado en el control o disminución del aumento de peso en un individuo. En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. El algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45. En algunas realizaciones, el ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

Un aspecto de la presente invención pertenece a un compuesto, tal como el que se describe aquí, para ser usado en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

361

Un aspecto de la presente invención pertenece a un compuesto, tal como el que se describe aquí, para ser usado en un método de tratamiento del desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención pertenece a un compuesto, tal como el que se describe aquí, para ser usado en un método para disminuir la ingestión de comida del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención pertenece a un compuesto, tal como el que se describe aquí, para ser usado en un método para inducir saciedad del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención pertenece a un compuesto, tal como el que se describe aquí, para ser usado en un método para controlar o disminuir el aumento de peso del cuerpo humano o animal mediante terapia.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Un aspecto adicional de la presente invención pertenece a las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (I) o cualquier fórmula descripta aquí, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones del compuesto que se describe aquí y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método apropiado, típicamente mezclando uniformemente los compuestos activos con líquidos o con portadores sólidos finamente divididos, o con ambos, en las proporciones requeridas, y luego, si es necesario, formar la mezcla resultante con la configuración deseada.

Excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, rellenadores, agentes humectantes aceptables, lubricantes para formación de tabletas y

362

desintegrantes pueden usarse en tabletas y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden tener la forma de polvo seco que puede ser reconstituido con agua o con otro vehículo líquido apropiado antes de su uso. Los aditivos adicionales tales como los agentes de suspensión o emulsión, los vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), preservadores, y saborizantes y colorantes pueden agregarse a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenteral pueden prepararse disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido apropiado y esterilizar por filtración la solución antes de rellenar y sellar un frasco o ampolla apropiados. Estos son unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados que son bien conocidos en el arte para preparar formas de dosificación.

Un compuesto de la presente invención puede formularse en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados, aparte de los aquí mencionados, son conocidos en el arte; por ejemplo, ver Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.).

Aunque es posible que, para su uso en la profilaxis o tratamiento, un compuesto de la invención puede administrarse, en un uso alternativo, en forma de un producto químico crudo o puro, se prefiere sin embargo que el compuesto o ingrediente activo esté presente como formulación o composición farmacéutica que comprenda además un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención provee por lo tanto otras formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para el mismo y/o ingredientes profilácticos. Los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de que deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deben ser excesivamente perjudiciales para el paciente que los recibe.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las que son apropiadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal e sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa), o en forma apropiada para la administración mediante inhalación, insuflación o mediante el parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a un régimen controlado, mediante la presentación del fármaco para la absorción de una manera eficiente con un mínimo de degradación del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de soporte impermeable, un adhesivo solo sensible a la presión, y una capa protectora removible con un forro liberable. Un experto en la materia podrá entender y apreciar las técnicas apropiadas para la manufactura de un parche transdérmico eficaz deseado en base a las necesidades del experto.

Los compuestos de la invención, junto con coadyuvantes, portadores o diluyentes convencionales, pueden colocarse por lo tanto bajo la forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y de esta manera pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenadas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenadas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneas). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener una cantidad eficaz adecuada de ingrediente activo en proporción con el rango de dosificación diaria que se empleará.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede tener la forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica está preferiblemente en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de dichas unidades de dosificación son cápsulas, tabletas, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa,

acacia, gelatinas de almidón de maíz; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetil-celulosa de sodio; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo puede administrarse también mediante inyección en forma de una composición en la cual, por ejemplo, puede usarse solución salina, dextrosa o agua como portador apropiado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención o un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo pueden usarse como ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor **RUP3**. Mediante el término "ingrediente activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y significará un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, en oposición a un "ingrediente inactivo" que generalmente reconsideraría que no provee ningún beneficio farmacéutico.

La dosis, cuando usan los compuestos de la presente invención, puede variar dentro de amplios límites, y es habitual y conocido por el médico, que deber ajustarse a las necesidades del individuo en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que debe ser tratada, del estado del paciente, del compuesto empleado o de si se trata de una enfermedad aguda o crónica, si se lleva a cabo una profilaxis o si se administra en otros compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención. Dosis representativas de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1000 mg, 0,001 hasta aproximadamente 500 mg, 0,001 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg hasta 100 mg, aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 50 mg y aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 25 mg. Pueden administrarse múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se consideran necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4 veces. Dependiendo del individuo y según lo considere apropiado el médico o profesional

365

sanitario, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de las dosis aquí descriptas.

La cantidad de ingrediente activo, o la sal o derivado activo del mismo, requerido para ser usado en el tratamiento variará no solamente según la sal particular seleccionada sino también según la vía de administración, la naturaleza de la enfermedad que se está tratando y la edad y estado del paciente, y finalmente quedará bajo la discreción del médico clínico o médico de cabecera. En general, un experto en la materia conoce la forma de extrapolar los datos in vivo obtenidos en un modelo, típicamente en un modelo animal, para pasarlo a otro tal como un ser humano. Típicamente, entre los modelos de animales se incluyen, pero no se limitan a, modelos de diabetes en roedores, tal como se describe en el Ejemplo 5, *infra* (así como también otros modelos de animales conocidos en el arte, tal como los descriptos por Reed y Scribner en Diabetes, Obesity and Metabolism, 1, 1999, 75-86). En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero sin embargo, muy a menudo, estas extrapolaciones no se basan simplemente en el peso, sino que incorporan una variedad de factores.

Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles de toxicología del compuesto particular empleado, de si se utiliza un sistema de liberación del fármaco, o de si se trata de una enfermedad aguda o crónica, o si la profilaxis se lleva a cabo o si se administran otros compuestos además de los compuestos de la Fórmula (I) y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores tal como los citados anteriormente. Por lo tanto, el régimen de dosificación real empleado variará ampliamente y por lo tanto puede desviarse un régimen de dosificación preferido, y un experto en la materia podrá reconocer la dosis y el régimen de dosificación

366

fuera de estos rangos típicos que pueden someterse a prueba y, cuando es apropiado, pueden ser usados en los métodos de esta invención.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en forma de una única dosis o dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, con dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La sub-dosis misma puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una cantidad de administraciones discretas espaciadas. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando se estimula apropiado administrar cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo 2, 3 o 4 administraciones parciales. Si es apropiado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviar hacia arriba o hacia abajo la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Resultará obvio para los expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o bien una sal o compuesto farmacéuticamente aceptable de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección del portador apropiado farmacéuticamente aceptable puede efectuarse entre un portador sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede consistir en una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, preservadores, agentes desintegradores de tabletas o un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria, en las proporciones apropiadas y se compacta hasta darle la forma y tamaño deseados.

Los polvos y tabletas pueden contener varias cantidades porcentuales del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o en una tableta

360

puede contener desde 0,5 hasta aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un experto sabrá cuál son las cantidades fuera de este rango que son necesarias. Los portadores apropiados para polvos y tableas son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" incluye la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador que provee una cápsula en la cual el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que está por lo tanto en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen sellos y comprimidos. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y comprimidos pueden usarse como formas sólidas apropiadas para administración oral.

Para la preparación de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, se funde primero y se dispersa el componente activo homogéneamente en el mismo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vertida en moldes del tamaño conveniente, se los deja enfriar, y a continuación 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 que se consideran apropiados en el arte.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilen glicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse en forma de soluciones en una solución acuosa de polietilen glicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, y solución

isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como medio o solvente de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico son útiles en la preparación de los inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse por lo tanto para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección de bolos o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas pre-llenadas, infusiones de pequeño volumen, o en recipientes de multi-dosis con un preservador agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, puede obtenerse mediante aislamiento aséptica de sólidos estériles o por liofilización a partir de soluciones, para la reconstitución con un vehículo apropiado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos, antes del uso.

Las formulaciones acuosas apropiados para uso oral pueden prepararse disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, agentes espesantes y estabilizadores apropiados, según se desee.

Las suspensiones acuosas apropiadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

Asimismo se incluyen las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse poco tiempo antes de su uso a preparaciones de forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, buffers, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse en forma de ungüentos, cremas o lociones, o como parches transdérmicos.

Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con adición de agentes espesantes y/o gelificantes apropiados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes suspendedores, agentes espesantes o agentes colorantes.

Las formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen comprimidos que comprenden el agente activo en una base aromatizada, usualmente sucrosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y enjuagues bucales que 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, una pipeta o un rociador. Las formulaciones pueden proveerse en formas de dosis únicas o en dosis múltiples. En este último caso de un gotero o pipeta, este puede lograrse administrando al paciente un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un rocío, puede lograrse por ejemplo mediante una bomba dosificadora de rocío atomizado.

La administración al tracto respiratorio puede lograrse por medio de una formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo se provee en un paquete presurizado con un propelente apropiado. Si los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esta operación puede llevarse a cabo por ejemplo usando un rocío, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato para inhalación, un inhalador dosificado o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la Fórmula (I) tales como un aerosol pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Para su

370

preparación, por ejemplo, las soluciones o dispersiones de los compuestos de la. Fórmula (I) en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas apropiadas pueden emplearse usando aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros preservadores apropiados, mejoradores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes, y otros, y si es apropiado, propelentes habituales; por ejemplo dióxido de carbono, CFC, tales como diclorodifluormetano, triclorofluormetano o diclorotetrafluoretano; y similares. El aerosol puede contener convenientemente un agente tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

En las formulaciones propuestas para administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un pequeño tamaño de partícula, por ejemplo del orden de 10 micrones o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en el arte, por ejemplo, por micronización. Cuando se desea, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proveer una liberación sostenida del ingrediente activo.

Alternativamente los ingredientes activos pueden proveerse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en 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 de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvo puede presentarse en una forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes blister a partir de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosis unitarias. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, donde el envase contiene cantidades discretas de preparación, tal como tabletas envasadas, cápsulas, y polvos en frascos o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, una tableta, un sello, o el comprimido mismo, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estos en forma envasada.

371

Las tabletas o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa son las composiciones preferidas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparados a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre los ácidos representativos se incluyen, pero no están limitados a, ácido acético, ácido bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etensulfónico, dicloracético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, músico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluensulfónico y similares, tal como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Las sales de adición de ácido pueden obtenerse como productos directos de la síntesis del compuesto. Alternativamente, la base libre puede disolverse en un solvente apropiado que contiene el ácido apropiado, y la sal puede aislarse por evaporación del solvente o la sal y el solvente pueden separarse de otra forma. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con solventes convencionales de bajo peso molecular usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden convertirse a "pro-fármacos". El término "pro-fármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en el arte y que cuando se administran a un individuo, estos grupos son sometidos a biotransformación para proporcionar el compuesto principal. Los pro-fármacos pueden considerarse por lo tanto compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados que se usan de manera transitoria para alterar o para eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, la realización "pro-fármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Una profunda discusión ha sido provista por T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; y en Bioreversible Carriers in

372

Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, incorporándose ambos aquí como referencia en su totalidad.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para "terapia de combinación" que comprende mezclar por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de los compuestos que se describen aquí, conjuntamente con por lo menos un agente farmacéutico conocido y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones los agentes farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido microsomal/secreción de apolipoproteína-B (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas receptores β_3 adrenérgicos, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos receptores de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas receptores de cannabinoide I [por ejemplo, SR141716: *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona concentradora de melamina, leptones (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas receptores de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistar), agentes anorexígenos (tales como agonistas de bombesina), neuropéptidos-antagonistas Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, antagonistas o agonistas receptores de glucocorticoides, antagonista receptor de orexina, antagonistas de la proteína de adhesión a urocortina, agonistas receptores del péptido-1 del tipo glucagón, factores neutrotróficos ciliares (tales como Axokine™, proteínas humanas relacionadas con agouti (AGRP), antagonistas receptores de ghrelin, agonistas inversos o antagonistas del receptor 3 de histamina, agonistas receptores de neuromedina U, agentes anorexígenos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares), supresores de apetito (por ejemplo, bupropion) y similares. En otras realizaciones,

el agente farmacéutico está seleccionado del grupo que consiste en orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina y pseudoefedrina

En algunas realizaciones los agentes farmacéuticos están seleccionados del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor-γ activados-proliferadores de peroxisoma (es decir, PPAR-γ), insulina, análogos de insulina, inhibidores de reductasa HMG-CoA, fármacos que bajan el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestradores de ácido biliar que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetas (por ejemplo, aspirina y antagonistas receptores de difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas receptores de angiotensina II y adiponectina.

Cabe observar que cuando se utilizan los moduladores del receptor **RUP3** como ingredientes activos en una composición farmacéutica, estos no están destinados a ser usados únicamente en seres humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. En realidad, recientes avances en el área del cuidado de la salud de los animales ordenan consideran el uso de agentes activos, tales como moduladores del receptor **RUP3**, para el tratamiento de la obesidad en los animales domésticos (por ejemplo, gatos y perros), y moduladores del receptor **RUP3** en otros animales domésticos donde no es evidente ninguna enfermedad o desorden (por ejemplo, animales orientados a la provisión de alimentos tales como vacas, pollos, pescado, etc.). Los expertos en la materia están capacitados para comprender la utilidad de dichos compuestos en tales casos.

TERAPIA DE COMBINACIÓN - PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

En el contexto de la presente invención, puede utilizarse un compuesto de la Fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo para modular la actividad de las enfermedades, trastornos y/o desórdenes intermediados por el receptor **RUP3**, tal como se describe aquí. Ejemplos de la modulación de la actividad de las enfermedades intermediadas por el receptor **RUP3** incluyen la

profilaxis o tratamiento de los desórdenes relacionados con el metabolismo tales como, pero sin limitarlo a, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia adecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia y síndrome X. Otros ejemplos de la modulación de la actividad de las enfermedades intermediadas por el receptor **RUP3** incluyen la profilaxis o tratamiento de la obesidad y/o sobrepeso mediante la disminución de la ingestión de comida, inducción de saciedad (es decir, la sensación de estar lleno), control del aumento de peso, disminución de peso corporal y/o afectan el metabolismo de modo que el receptor pierde peso y/o mantiene el peso.

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como único agente farmacéutico activo (es decir, mono-terapia), también pueden usarse en combinación con otros agentes farmacéuticos (es decir, terapia de combinación) para el tratamiento de enfermedades/trastornos/desórdenes descriptos aquí. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención incluye métodos para la profilaxis y/o tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo o un desorden relacionado con el peso, tal como la obesidad, que comprende administrar a un individuo que necesita profilaxis y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, por ejemplo de Fórmula (I), en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales tal como se describe aquí.

Los agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad tales como inhibidores de la proteína de transferencia de triglicérido microsomal/secreción de apolipoproteína-B (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina (CCK-A), inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas receptores adrenérgicos β3, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos receptores de la hormona estimuladora de melanocitos, antagonistas receptores de cannabinoide I [por ejemplo, SR141716:N-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptones (la proteína OB), análogos de

leptina, agonistas receptores de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, antagonistas o agonistas del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión de urocortina, agonistas del receptor de péptido-1 de tipo glucagón, factores neutrotróficos ciliares (tales como Axokine™ obtenible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), proteínas relacionadas con agouti humanos (AGRP), antagonistas receptores de ghrelin, agonistas inversos o antagonistas receptores de histamina 3, agonistas receptores de neuromedina U, agentes anorexígenos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropion).

Otros agentes anti-obesidad, incluyendo los agentes que se indican *infra*, son bien conocidos, o resultarán rápidamente aparentes a la luz de la presente descripción, para los expertos en la materia.

En algunas realizaciones, los agentes anti-obesidad están seleccionados del grupo que consiste en orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina y pseudoefedrina. En otra realización, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran conjuntamente con ejercicio y/o con una dieta razonable.

Se comprenderá que el alcance de la terapia de combinación con los compuestos de la presente invención con otros agentes anti-obesidad, agentes anorexígenos, supresores del apetito y agentes relacionados no se limita a los que se han enumerado anteriormente, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útiles para el tratamiento de individuales obesos y con sobrepeso.

Otros agentes farmacéuticos apropiados, además de los agentes anti-obesidad, que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo y/o enfermedades concomitantes con los mismos. Por ejemplo, pero sin limitarlo a, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes de tipo I,

diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X, retinopatía, nefropatía y neuropatía. La profilaxis o tratamiento de una o más de las enfermedades citadas aquí incluye el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en el arte que pertenece a la clase de fármacos pero que no se limitan a los siguientes: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas receptores γ activados por proliferadores de peroxisoma (es decir, PPAR-γ), insulina, análogos de insulina, inhibidores de reductasa HMG-CoA, fármacos que bajan el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácido biliar que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas receptores de difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas receptores de angiotensina II, adiponectina y similares. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un agente o agentes farmacéuticos que pertenecen a una o más de las clases de fármacos citados aquí.

Se comprenderá que el alcance de la terapia de combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos no se limita a los mencionados aquí *supra* o *infra*, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, trastornos o desórdenes que están ligados a desórdenes relacionados con el metabolismo.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen métodos de profilaxis o tratamiento de una enfermedad, desorden, trastorno o complicación de los mismos tal como se describe aquí, que comprende administrar a un individuo que necesita dicha profilaxis o tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con por lo menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas receptores-γ activados por proliferadores de peroxisoma (es decir, PPAR-γ),

insulina, análogos de insulina, inhibidores de reductasa HMG-CoA, fármacos que bajan el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, clofibrato y similares; secuestrantes de ácido biliar que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina y antagonistas receptores de difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, adiponectina y antagonistas receptores de angiotensina II. En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención incluyen compuestos de la presente invención y agentes farmacéuticos que se administran por separado. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención y los agentes farmacéuticos se administran conjuntamente.

Los agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen sulfonilureas. Las sulfonilureas (SU) son fármacos que promueven la secreción de insulina a partir de las células β pancreáticas mediante la transmisión de señales de secreción de insulina a través de los receptores de SU en las membranas celulares. Ejemplos de las sulfonilureas incluyen gliburida, glipizida, glimepirida y otras sulfonilureas conocidas en el arte.

Agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen meglitinidas. Las meglitinidas son derivados de ácido benzoico y representan una nueva clase de secretagogos de insulina. Estos agentes tienen como objetivo la hiperglicemia post-prandial y muestran eficacia comparable a la de las sulfonilureas para reducir HbA1c. Ejemplos de meglitinidas incluyen repaglinida, nateglinida y otras meglitinidas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen las biguanidas. Las biguanidas representan una clase de fármacos que estimulan la glicólisis anaeróbica, que aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, que inhiben la absorción de glucosa desde el intestino, suprime la gluconeogénesis hepática e inhiben la oxidación de ácido graso. Entre los

ejemplos de biguanidas se incluye fenformina, metformina, buformina, y biguanidas conocidas en el arte.

Los agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de α-glucosidasa. Los inhibidores de α-glucosidasa inhiben competitivamente las enzimas digestivas tales como α-amilasa, maltasa, α-dextrinasa, sucrasa, etc. en el páncreas y/o en el intestino delgado. La inhibición reversible causada por los inhibidores de α-glucosidasa retarda, disminuye o reduce en otra forma los niveles de glucosa en la sangre mediante la demora de la digestión del almidón y los azúcares. Ejemplos 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.

Agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen los agonistas del receptor-γ activados por proliferadores de peroxisoma (es decir, PPAR-γ). Los agonistas del receptor-γ activados por proliferadores de peroxisoma representan una clase de compuestos que activan el receptor nuclear PPAR-γ y por lo tanto regulan la transcripción de los genes de respuesta a la insulina que están involucrados en el control de la producción, transporte y utilización de glucosa. Los agentes de esta clase facilitan también la regulación del metabolismo de ácido graso. Ejemplos de agonistas de PPAR-γ incluyen rosiglitazona, pioglitazona, resaglitazar, netoglitazona, GW-409544, GW-501516 y agonistas PPAR-γ conocidos en el arte.

Agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores HMG-CoA reductasa. Los inhibidores de HMB-CoA reductasa son agentes denominados también compuestos de estatina, que pertenecen a una clase de fármacos que bajan los niveles de colesterol en la sangre mediante la inhibición de la hidroximetilglutalil CoA (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima limitadora de velocidad en la biosíntesis del colesterol. Las estatinas disminuyen las concentraciones de LDL en el suero mediante la hiper-regulación de la actividad de los receptores de LDL y son responsables de evacuar el LDL de la sangre. Algunos ejemplos representativos de los

379

compuestos de estatina incluyen rosuvastatina, pravastatina y su sal de sodio, simvasatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, "superestatina" de BMS e inhibidores de HMG-CoA reductasa conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen los fibratos. Los compuestos denominados fibratos pertenecen a una clase de fármacos que disminuyen los niveles de colesterol en la sangre mediante la inhibición de la síntesis y secreción de triglicéridos en el hígado y mediante la activación de la lipoproteína lipasa. Se sabe que los fibratos activan los receptores activadores de proliferadores de peroxisoma e inducen la expresión de la lipoproteína lipasa. Ejemplos de compuestos de fibrato incluyen bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, sinfibrato, teofibrato y fibratos, conocidos en el arte.

Agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pertenecen a la clase de fármacos que bajan parcialmente los niveles de glucosa en la sangre al mismo tiempo que bajan la presión sanguínea por inhibición de las enzimas convertidoras de angiotensina. Ejemplos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina conocidos en el arte.

Los agentes farmacéuticos apropiados que pueden usarse conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen los antagonistas receptores de angiotensina II. Los antagonistas receptores de angiotensina II tienen como objetivo el subtipo I del receptor de angiotensina II (es decir, ATI) y demuestran un efecto de beneficioso sobre la hipertensión. Ejemplos de los antagonistas

380

receptores de angiotensina II incluyen losartan (y la forma de sal de potasio), y los antagonistas receptores de angiotensina II conocidos en el arte.

Otros tratamientos para una o más de las enfermedades citadas aquí incluyen el uso de agentes farmacéuticos conocidos en el arte que pertenecen a la clase de fármacos mencionados pero que no están limitados a los siguientes: agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogos de insulina (por ejemplo, agonistas de GLP-1; exendina-4; insulinotropina (NN2211); inhibidores de dipeptilo peptidasa (por ejemplo, NVP-DPP-728), inhibidores de acil CoA colesterol acetiltransferasa (por ejemplo, Ezetimiba, eflucimiba y compuestos similares), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba, pamaquesida y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414, JTT-705, CETi-I y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (por ejemplo, implitapida y compuestos similares), moduladores de colesterol (por ejemplo, NO-1886 y compuestos similares), modulares del ácido biliar (por ejemplo, GT103-279 y compuestos similares) e inhibidores de escualeno cintaza.

Los inhibidores de escualeno cintaza pertenecen a una clase de fármacos que disminuyen los niveles de colesterol en la sangre mediante la inhibición de la síntesis de escualeno. Ejemplos de los 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.

De acuerdo con la presente invención, la combinación puede usarse mezclando los componentes activos respectivos conjuntamente o en forma independiente con un portador, excipiente, aglutinante, diluyente, etc. fisiológicamente aceptable tal como el que se describió anteriormente, y administrando la mezcla o mezclas por vía oral o no oral como una composición farmacéutica. Cuando se administra un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (I) como terapia de combinación con otro compuesto activo el agente terapéutico puede formularse en forma de una composición farmacéutica

separada administrada al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden proporcionar una composición única.

OTRAS UTILIDADES

Otro objeto de la presente invención se refiere a los compuestos radio-rotulados de la Fórmula (I) que serían útiles no solamente en la radio-formación de imágenes sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar el receptor **RUP3** en muestras de tejidos, incluyendo humanos, y para identificar los ligandos receptores **RUP3** mediante la inhibición de la unión de un compuesto radio-rotulado. En otro objeto de esta invención desarrollar nuevos ensayos de receptores **RUP3** que comprenden dichos compuestos radio-rotulados.

La presente invención abarca compuestos isotópicamente rotulados de Fórmula (I) y cualquier subgénero de los mismos, tales como pero sin limitarlos a, Fórmula (Ia) hasta Fórmula (Is). Un compuesto "isotópicamente" o "radio-rotulado" es aquel que es idéntico a los compuestos que se describen aquí, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, que ocurre en forma natural). Los radionúclidos apropiados que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen pero no están limitados a ^{2}H (que se escribe también como D por deuterio), ^{3}H (que se escribe también como T por tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionúclido que se incorpora a los presentes compuestos radio-rotulados dependerá de la aplicación específica del compuesto radio-rotulado. Por ejemplo, para la rotulación del receptor **RUP3** in vitro y para los ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S o generalmente serán más útiles. Para las aplicaciones de radio-formación de imágenes, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un "radio-rotulado" o "compuesto rotulado" es un compuesto de Fórmula (I) que tiene incorporado por lo menos un radionúclido; en

382

algunas realizaciones el radionúclido está seleccionado del grupo que consiste en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

Ciertos compuestos rotulados isotópicamente de la presente invención son útiles en compuestos y/o ensayos de distribución de tejido de sustrato. En algunas realizaciones, el radionúclido ^{3}H y/o los isótopos ^{14}C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica (por ejemplo un aumento de vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosis) y por lo tanto pueden ser preferibles en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención pueden prepararse en general siguiendo procedimientos análogos a los descriptos en los esquemas *supra* y en los ejemplos *infra*, mediante la sustitución de un reactivo no rotulado isotópicamente por un reactivo rotulado isotópicamente. Otros métodos de síntesis que son útiles se discutirán *infra*. Además, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo más común de dichos átomos y el radio-isótopo más escaso o un isótopo no radio-activo.

Los métodos de síntesis para incorporar radio-isótopos a los compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en el arte. Estos métodos de síntesis, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio dentro de las moléculas objetivo, son los siguientes:

A. Reducción catalítica con Gas Tritio – Este procedimiento normalmente provee productos de alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con Borohidruro 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 Litio Aluminio [^{3}H] – Este procedimiento ofrece productos con actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

383

D. Rotulación por Exposición al Gas de Tritio – Este procedimiento involucra exponer precursores que contienen protones intercambiables al gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado.

E. N-Metilación usando Yoduro de Metilo [^{3}H] – Este procedimiento se emplea usualmente para preparar productos de O-metilo o N-metilo (^{3}H) para el tratamiento de los precursores apropiados con yoduro de metilo de alta actividad específica (^{3}H). Este método permite en general una actividad específica más elevada tal como por ejemplo de aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos de síntesis para la incorporación de los niveles de actividad de ^{125}I en las moléculas objetivo incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares – Este procedimiento transforma una aril o heteroaril amina a la sal de diazonio, tal como la sal tetrafluorborato, y subsiguientemente al compuesto ^{125}I rotulado usando Na^{125}I. Un procedimiento representado fue descripto por Zhu, D.-G. y colaboradores en J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}I yodación de Fenoles – Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol tal como fue informado por Collier, T. L. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio del bromuro de Arilo y Heteroarilo con ^{125}I – Este método consiste en general en un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo al correspondiente intermediario de tri-alquilestaño usando por ejemplo una reacción catalizada por Pd [es decir, $Pd(Ph_3P)4$] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de tri-alquilestaño o hexaalquildiestaño [por ejemplo, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representado fue informado por Bas, M.-D. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto receptor **RUP3** radio-rotulado de la Fórmula (I) puede usarse en un ensayo de rastreo para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo), puede evaluarse por su capacidad para reducir la adhesión del "radio-rotulado de la Fórmula (I)" al receptor **RUP3**. Por

384

consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto "radio-rotulado" de Fórmula (I)" para la unión al receptor **RUP3** está directamente correlacionada con su afinidad de unión.

Los compuestos rotulados de la presente invención se unen al receptor **RUP3**. En una realización, el compuesto rotulado tiene una CI_{50} inferior a aproximadamente 500 μM, en otra realización el compuesto rotulado tiene una CI_{50} inferior a aproximadamente 100 μM, y otra realización, el compuesto rotulado tiene una CI_{50} inferior a aproximadamente 10 μM, y en una realización más el compuesto rotulado tiene una CI_{50} inferior a aproximadamente 1 μM, y en otra realización más el inhibidor rotulado tiene una CI_{50} inferior a aproximadamente 0,1 μM.

Otros usos o receptores y métodos descriptos resultarán aparentes para los expertos en la materia en base, entre otras cosas, a una revisión de esta descripción.

Tal como podrá ser reconocido, las etapas de los métodos de la presente invención no necesitan ser llevadas a cabo en una cantidad particular de veces o en cualquier secuencia particular. Los objetos, ventajas y nuevas características adicionales de esta invención resultarán aparentes para los expertos en la materia a partir del examen de los siguientes ejemplos de los mismos, que son ilustrativos y que no pretenden ser limitativos.

EJEMPLOS

Se proveen ejemplos para definir adicionalmente la invención sin limitar sin embargo la invención a las especificidades de estos ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo de Membrana de AMP Cíclica en 96 receptáculos para RUP3

Materiales:

1) Ensayo de placa evaporativa Flashplate de activación de adenil ciclasa en un equipo de Perkin Elmer – de 96 receptáculos (SMP004B) y rastreador ^{125}I

385

(NEX130) que viene con el equipo. Mantener en el refrigerador, en una caja, y no exponer las placas evaporativas a la luz.

2) Fosfocreatina – Sigma P-7936
3) Creatina Fosfonoquinasa— Sigma C-3755
4) GTP – Sigma G-8877
5) ATP- Sigma A-2383
6) IBMX – Sigma I-7018
7) Hepes –Solución IM en agua destilada – Gibco #15630080
8) MgCl2 – Sigma M-1028- Solución 1M
9) NaCl – Sigma – S6546 – Solución 5M
10) Equipo de Ensayo de Proteína Bradford – Biorad # 5000001
11) Proclin 300- Sigma #4-8126

Buffer de Unión - filtrar a través de un filtro Nalgene de 45 micrones y mantener en el refrigerador. Todos los buffers y membranas deberían mantenerse frías (en un balde de hielo) mientras se lleva a cabo el ensayo.

20 mM de Hepes, pH7.4
1 mM de MgCl2
100 mM de NaCl

Buffer de Regeneración 2X (preparar buffer de unión):

20 mM de Fosfocreatina (1,02 gm/200 ml de buffer de unión)
20 unidades de fosfoquinasa de creatina (4 mg/200 ml)
20 uM GTP (preparar 10,46 mg/ml en buffer de unión y agregar 200 µL/200 ml)
0.2 mM ATP (22.04 mg/200 ml)
100 mM IBMX (44.4 mg IBMX disuelto en 1 ml al 100% de primero y luego agregar la cantidad entera a 200 ml de buffer).

El buffer de regeneración puede suministrarse en alícuotas en porciones de 40-45 ml (en tubos esterilizados de 50 ml), y mantenerse congelado durante hasta 2 meses. Poner simplemente el tubo en un frasco con agua a temperatura ambiente para descongelar el buffer de regeneración el día del ensayo.

A. Procedimiento de Ensayo

1) Introducir con pipeta 50 µL de buffer de regeneración en todos los 96 receptáculos usando una pipeta de ocho canales Matrix 1250.
2) Introducir en la pipeta 5 µL de DMSO en columnas 1 y columnas 11 y12.
3) Introducir en la pipeta 50 µL de cAMP convencionales en las columnas 11 y 12 en este formato: 50 pmol/esreceptáculo para la hilera A, 25 pmoles/receptáculo para la hilera B, 12,5 pmol/receptáculo para la hilera C, 5 picomoles/receptáculo para la hilera D, 2,5 pmoles/receptáculo para la hilera E, 1,25 pmoles/receptáculo para la hilera F, 0,5 pmoles/receptáculo para la hilera G, y 0 pmoles/receptáculo (buffer solamente) para la hilera H.

4) Introducir en la pileta 5 µL de compuestos de cada receptáculo de una placa de dilución de compuesto para una CI_{50}s, usando el siguiente esquema de dilución:

Receptáculo H: 400 uM de compuesto (concentración final del compuesto en la mezcla de reacción = 5/100 x 400 uM = 20 uM

Receptáculo G: dilución 1:10 del receptáculo H (es decir, 5 µL del compuesto del receptáculo H + 45 µL 100% DMSO) (concentración final = 2 uM)

Receptáculo F: dilución 1:10 del receptáculo G (concentración final = 0,2 uM)

Receptáculo E: dilución 1:10 del receptáculo F (concentración final = 0,02 uM)

Receptáculo D: dilución 1:10 del receptáculo E (concentración final = 0,002 uM)

Receptáculo C: dilución 1:10 del receptáculo D (concentración final = 0,0002 uM

Receptáculo B: dilución 1:10 del receptáculo C (concentración final = 0,00002 uM)

Receptáculo A: dilución 1:10 del receptáculo B (concentración final = 0,000002 uM)

La CI_{50}s o EC_{50}s se efectuaron por triplicado. Una placa de evaporación puede por lo tanto prepararse para manipular tres compuestos (es decir, las columnas 2, 3, y 4 son para los compuestos Nº 1, las columnas 5, 6, y 7 son para el compuesto Nº 2, y las columnas 8, 9, y 10 son para el compuesto Nº 3).

5) Agregar 50 µL de membrana de **RUP3** a todos los receptáculos en las Columnas 2 a 10. Antes de iniciar el ensayo, el granulado de

membrana congelada tanto para **RUP3** y CMV (células transfectadas con un plásmido de expresión que no contiene secuencias de **RUP3**), se suspendieron en un buffer de unión, usualmente 1 ml de buffer de unión para una placa de membranas. Las membranas se mantuvieron todo el tiempo en hielo y se usó un polytron (polytron Brinkmann, modelo Nº PT-3100) (puesto en 6-7, durante 15-20 segundos) para obtener una suspensión de membrana homogénea). La concentración de proteína se determinó mediante un equipo de ensayo de proteína Bradford usando las instrucciones que se proveen en el equipo, usando el modelo suministrado con el equipo como referencia. La concentración de proteína de las membranas se ajusta con buffer de unión, de modo que 50 µL de membranas = 15 µg de proteína (es decir, 0.3 mg/ml de proteína).

6) En la columna 1, Receptáculos A, B, C, y D, agregar 50 µL de membranas de **RUP3**. A los receptáculos E, F, G, y H, agregar 50 µL de membranas de CMV (las membranas de CMV tienen la misma concentración de proteína que las membranas de **RUP3**).

7) Incubar durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación sobre una plataforma giratoria con agitación. Cubrir con una lámina mientras se agita.

8) Al cabo de 1 hora, agregar (a todos los 96 receptáculos), 100 µL del rastreador de ^{125}I en el buffer de detección suministrado con el equipo Flashplate además de proclina, de la siguiente manera:

388

Pipetear por cada 10 ml por Flashplate: 100 ml de buffer de detección + 1 ml de ^{125}I + 0,2 ml de Proclina (la proclina ayuda a detener la producción de cAMP). Preparar una pequeña cantidad de muestra de buffer de detección si tiene menos placas.

9) Agitar las placas en una plataforma giratoria agitando durante dos horas, y cubrir las placas con láminas de plomo.
10) Sellar las placas con los selladores de película plástica provistos con el equipo Flashplate..

11) Contar las placas usando un contador TRILUX 1450 Microbeta. Ver la puerta del contador para determinar cuál es el protocolo de conteo que se debe usar.

12) Los datos son analizados en la base de datos de Arena de acuerdo con RUP3, de no fusión, CI_{50} CE_{50} para el ensayo de membrana cAMP de 96 receptáculos, y los números de los compuestos y las concentraciones de los compuestos deben ser introducidos por el usuario.

B. Criterios de la Membrana Ciclasa

1) Señal a Ruido:

Una relación aceptable de señal a ruido para RUP3 puede variar de 4 a 6. Los cpms bruto son de aproximadamente 1800 a 2500 para RUP3 y 3500-4500 para CMV. El cpm (o finalmente pmoles de cAMP/receptáculo) no pueden estar fuera de la curva estándar, y no deberían acercarse al receptáculo A de la curva estándar (50 pmoles/receptáculo) y el recetáculo H (sin cAMP). En general, los pmoles de cAMP producidos por el receptor RUP3 son de alrededor de 11 a 13 pmoles/receptáculo (para 15 µg/receptáculo de proteína), y para CMV están comprendidos entre 2 a 3 pmoles/receptáculo (para 15 µ/g de proteína/receptáculo).

2) Curva Estándar:

390

La pendiente debería ser lineal y las barras de error para los duplicados deberían ser muy pequeñas. Los controles del receptor y CMV no pueden estar fuera de la escala de la curva estándar tal como se describió anteriormente. Si los controles del receptor están fuera del extremo superior de la curva estándar, es decir 50 pmoles/receptáculo o más, es necesario repetir el experimento usando menos proteína. Sin embargo, este caso no se ha observado con membranas de **RUP3** transitoriamente transfectadas (10 µg de ADN/15 cm de placa, usando 60 µL de Lipofectamina, y preparando membranas después de 24 horas de la transfección)

3) La curva de la CI_{50} o CE_{50} debería estar a 100% (+ o – 20%) de control de las membranas de **RUP3** en la parte superior, y debería bajar hasta 0 (o hasta 20%) en la parte inferior. El error estándar de las determinaciones por triplicado debería ser + o – 10%.

C. Estimulación de cAMP en células HIT-T15

La HIT-T15 (ATCC CRL#1777) es una línea de células productoras de insulina inmortalizadas de hamster. Estas células expresan **RUP3** y por lo tanto pueden usarse para verificar la capacidad de los ligandos de **RUP3** para estimular o para inhibir la acumulación de cAMP a través de su receptor endógenamente expresado. En este ensayo, se cultivaron células hasta 80% de confluencia y luego se distribuyeron en una Flashplate de 96 receptáculos (50.000 células/receptáculo) para la detección de cAMP a través de un "Ensayo Flashplate cAMP" (NEN, Cat # SMP004). Resumiendo, se colocaron las células dentro de receptáculos recubiertos con anticuerpos anti-cAMP que contenían o bien el vehículo, los ligandos de ensayo en una concentración de interés o 1 uM forskolin. Este último es un activador directo de adenilil ciclase y sirve como control positivo para la estimulación de cAMP en células HIT-T15. Todas las condiciones se ensayaron por triplicado. Después de 1 hora de incubación para permitir la estimulación de cAMP, se agregó una Mezcla de Detección que contenía ^{125}I-cAMP para cada uno de los receptáculos y la placa se dejó bajo

390

incubación durante 1 hora más. Los receptáculos fueron luego aspirados para eliminar el ^{125}I-cAMP no unido. El ^{125}I-cAMP unido se detectó usando un contador Wallac Microbeta. La cantidad de cAMP en cada muestra se determinó por comparación con una curva estándar, obtenida colocando concentraciones conocidas de cAMP en algunos receptáculos en la placa.

Una cantidad de los compuestos descriptos aquí fueron rastreados usando el ensayo previamente descripto. Los compuestos representativos y sus correspondientes valores de CE_{50} se muestran en la Tabla 6 siguiente:

TABLA 6

Compuesto	RUP3 (EC_{50}) (μM)
A1	0,020
A34	0,027
A35	0,.059

D. Estimulación de la secreción de insulina en células HIT-T15

Se sabe que la estimulación de cAMP en las células HIT-T15 causa un aumento de secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo cambia de 3mM a 15 mM. Por lo tanto, los ligandos de RUP3 pueden ser también sometidos a ensayo para determinar su capacidad para estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa (GSIS) en las células HIT-T15. En este ensayo, se incubaron 30.000 células/receptáculo en una placa de 12 receptáculos en medios de cultivo que contenían 3 mM de glucosa y ningún suero durante 2 horas. Luego se cambiaron los medios; los receptáculos recibieron medios que contenían o bien 3 mM o 15 mM de glucosa, y en ambos casos los medios contienen o bien el vehículo (DMSO) o el ligando RUP3 en una concentración de interés. Algunos receptáculos reciben medio que contiene un 1 uM de forskolin como control positivo. Todas las condiciones se ensayaron por triplicado. Las células se incubaron durante 30 minutos, y la cantidad de insulina secretada dentro del medio se determinó mediante un ensayo ELISA, usando un equipo de Peninsula Laboratories (Cat # ELIS-7536) o Crystal Chem Inc. (Cat # 90060).

391

391

E. Estimulación de la secreción de insulina en islotes aislados de ratas

Tal como sucede con las células HIT-T15, es un hecho conocido que la estimulación de cAMP en islotes aislados de ratas causa un aumento de la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo cambia de 60 mg/dl a 300 mg/dl. El **RUP3** es un GPCR expresado endógenamente en las células productoras de insulina de islotes de ratas. Por lo tanto, los ligandos de **RUP3** pueden ensayarse también para determinar su capacidad para estimular el GSIS en los cultivos de islotes de ratas. Este ensayo se llevó a cabo de la manera siguiente:

A. Se seleccionan 75-150 equivalentes de islotes (IEQ) para cada condición de ensayo usando un microscopio de disección. Se incuban durante la noche en un medio de cultivo de bajo contenido de glucosa (opcional).

B. Se Dividen los islotes uniformente en muestras por triplicado de 25-40 equivalentes de islote por muestra. Se transfieren a tamices de esterilización de células de malla de 40 µm en receptáculos de una placa de 6 receptáculos con 5 ml de un medio de ensayo Krebs-Ringers Buffer (KRB) de bajo contenido de glucosa (60 mg/dl).

C. Se incuba durante 30 minutos (1 hora si se pasó por alto la etapa nocturna) a 37°C y 5% de CO_2. Se guardan los sobrenadantes si se desea un control positivo para RIA

D. Se pasan los tamices con los islotes a nuevos receptáculos con 5 ml/receptáculo de KRB de bajo contenido de glucosa. Esta es la segunda pre-incubación y sirve para eliminar la insulina residual o transportada desde el medio de cultivo. Se incuba durante 30 minutos.

E. Se pasan los tamices a los receptáculos siguientes (Bajo 1) con 4 o 5 ml de KRB de bajo contenido de glucosa. Se incuba a 37°C durante 30 minutos. Se recogen los sobrenadantes en

392

tubos de polipropileno de baja adhesión pre-rotulados para la identificación y se mantienen en frío.

F. Se pasan los tamices a receptáculos de alto contenido de glucosa (300mg/dl, lo cual es equivalente a 16,7mM). Se incuban y recogen los sobrenadantes tal como anteriormente. Se enjuagan los islotes en sus tamices de bajo contenido de glucosa para remover la insulina residual. Si el enjuague es recogido para el análisis, se usa un receptáculo de enjuague para cada condición (es decir conjuntos de triplicados).

G. Se pasan los tamices hasta receptáculos finales con un medio de ensayo de bajo contenido de glucosa (Bajo 2). Se incuba y se recogen los sobrenadantes tal como anteriormente.

H. Se mantiene en frío, se centrifugan los sobrenadantes a 1800 rpm durante 5 minutes a 4-8°C para eliminar los pequeños islotes/restos de islotes que escapan por la malla de 40 mm. Se remueve todo menos lo más bajo de 0.5 – 1 ml y se distribuye por duplicado a tubos de baja adhesión pre-rotulados. Se congelan y se almacenan a <-20°C hasta poder determinar las concentraciones de insulina.

I. Las determinaciones de insulina se efectúan tal como anteriormente, o mediante Linco Labs que es servicio hecho a medida, usando su RIA deinsulina de rata (Cat. # RI-13K).

Ejemplo 2

394

393

A. Análisis de RT-PCR de la expresi n de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1A).

Se aplicó RT-PCR para determinar la distribución de tejidos de RUP3. Los Oligonucleótidos usados para PCR tenían las siguientes secuencias:

ZC47: 5'-CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC-3' (cebador directo), (SEC ID NO:3);

ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (cebador inverso), (SEC ID NO:4);

y los paneles de ADNc de tejidos multiples humanos (MTC, Clontech) se usaron como modelos (1 ng ADNc por amplification de PCR). Se analizaron veintidos (22) tejidos humanos. La PCR se llevó a cabo usando Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; siguieron las instrucciones del fabricante) en una reacción de 50µl mediante las siguientes secuencias: 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 min. Las etapas 2 a 4 se repitieron 35 veces.

Las reacciones de PCR resultantes (15 µl) se cargaron en un gel de agarosa al 1,5% para analizar los productos de RT-PCR, y un RUP3 específico que representa un fragmento de ADN de 466 pares de bases, se amplificó específicamente a partir de ADNc de origen pancreático. La baja expresión fue también evidente en las sub-regiones del cerebro.

B. Análisis de Dot-Blot de ADNc de la expresión de RUP3 en tejidos humanos (Figura 1B).

Los resultados del análisis de RT-PCR se confirmaron adicionalmente en los análisis de dot-blot de ADNc. En este ensayo, una membrana de dot-blot que contiene DNAc de 50 tejidos humanos (Clontech), se hibridó con una sonda de ADN a la ^{32}P-radio-rotulada que tenía secuencias derivadas de RUP3. humano. Se observaron señales de hibridación en el páncreas y en el hígago fetal lo cual sugiere que estos tejidos expresan RUP3. No se detectó ninguna expresión significativa en otros tejidos analizados.

394

C. Análisis de RUP3 por RT-PCR con islotes de Langerhans pancreáticos humanos aislados (Figura 1C).

El análisis adicional de **RUP3** mediante RT-PCR con islotes de Langerhans pancreáticos humanos aislados mostró una fuerte expresión de **RUP3** en islotes de células pero no en las muestras de control.

D. Análisis de la expresión de RUP3 con ADNc de origen de rata mediante RT-PCR (Figura 1D).

La expresión de **RUP3** fue adicionalmente analizada con ADNc de origen de rata mediante la técnica de RT-PCR. Los tejidos de ADNc usados para estos ensayos se obtuvieron en Clontech excepto por los de hipotálamo o los islotes que se prepararon en la casa. Las concentraciones de cada muestra de ADNc se normalizaron mediante un análisis de RT-PCR de control del gel doméstico GAPDH antes de someter a ensayo la expresión de **RUP3** expression. Los Oligonucleótidos usados para PCR tenían las siguientes secuencias::

RUP3 ("rRUP3") de rata directa 5'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3' (SEC ID NO:5);

rRUP3 inversa: 5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3' (SEC ID NO:6).

La PCR se llevó a cabo usando Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; se siguieron las instrucciones del fabricante) en a una reacción de 50 µl mediante las siguientes secuencias: etapa 1, 95°C durante 4 min; 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 a 4 se repitieron 35 veces.

Las reacciones de PCR resultantes (15 µl) se cargaron en un gel de agarosa al 1,5% para analizar los productos de RT-PCR, y un fragmento de ADN específico de 547 pares de bases que representaba **RUP3** de rata se amplificó específicamente a partir de DNAc de origen pancreático, revelando un perfil de expresión similar al humano. Es importante resaltar que se observó una fuerte expresión en los islotes aislados y en el hipotálamo.

396

395

Ejemplo 3

Expresión de la proteína de RUP3 es restringida por el linaje de células β de islotes pancreáticos (Figura 2).

A. Se preparó un anticuerpo anti-RUP3 policlonal en conejos (Figura 2A).

Se inmunizaron los conejos con un péptido antigénico con una secuencia derivada de **RUP3** de rata ("**rRUP3**"). La secuencia peptídica fue RGPERTRESAYHIVTISHPELDG y compartió 100% de identidad con **RUP3** de ratón en la región correspondiente. Se incorporó un residuo cisteína en el extremo N-terminal de este péptido antigénico para facilitar el entrecruzamiento de KLH antes de la inyección en los conejos. Los antisueros resultantes antisera ("anti-**rRUP3**") y los correspondientes sueros preinmunes ("pre-**rRUP3**") se ensayaron para determinar la reactividad de inmunidad para **RUP3** de ratón en ensayos de inmunoabsorción (franjas 1 hasta 4). En este ensayo, la proteína de fusión GST-**RUP3** fue fácilmente reconocida por los antisueros anti-**rRUP3** (franja 4), pero no por los sueros de preinmunidad (franja 2). La señal inmuno-reactiva puede ser eficientemente eliminada cuando se llevó a cabo el ensayo de inmunoabsorción en presencia de un exceso de péptido antigénico (franja 6).

B. Expresión de RUP3 en células β productoras de insulina de islotes pancreáticos (Figura 2B).

Se perfusionó páncreas de rata con 4% de paraformaldehído (PFA) en PBS y se incluyeron en el medio de inclusión OCT. Se prepararon secciones de diez micrones, se fijaron sobre platinas de vidrio, y se sometieron a inmunotinción con cualquiera de pre-**rRUP3** (Figura **2B**, panel *a*) o con antisuero anti-**rRUP3** (Figura **2B**, paneles *c* y *e*) seguido con tinción secundaria con IgG de anti-ratón de asno conjugada con el fluorcromo Cy-3. Cada sección fue también co-inmunoteñida con un anticuerpo de anti-insulina monoclonal (Santa Cruz, Figura **2B**, paneles b y d) en tinción primaria seguido de una tinción secundaria con una IgG de anti-ratón de asno conjugada con FITC, o con un anticuerpo anti-glucagon de cabra (Santa Cruz, Figura **2B**, panel f) y IgG de anti-cabra de asno acoplada a FITC. Se examinaron las señales de inmunofluorescencia bajo un microscopio fluorescente. Se halló que el **RUP3** fue expresado en células productoras de

396

396

insulina (paneles c y d), pero no en las células productoras de glucagon (paneles e y f). Estos datos demostraron que el **RUP3** se expresa en las células β pero en las células β de los islotes pancreáticos de rata. Se obtuvieron resultados análogos cuando se investigaron las secciones pancreáticas de ratón para determinar la expresión de **RUP3**.

Ejemplo 4

Actividades Funcionales de RUP3 *In Vitro* (Figura 3).

Se estableció que el **RUP3** estimula la producción de cAMP mediante la cotransfección de 293 células con: (1) un indicador CRE-Luciferasa donde la capacidad para estimular la producción de la luciferaza de la luciérnaga depende del cAMP incrementado en las células, y (2) un plásmido de expresión que codifica la forma humana de **RUP3** (Figura **3A**). Cabe observar que las células co-transfectadas con un plásmdido de expresión que no contenían secuencias **RUP3** ("CMV" en la Figura **3A**) produce muy poca actividad de luciferasa mientras que las células transfectadas con un plásmido de expresión que codifica **RUP3** ("**RUP3**" en la Figura **3A**) tienen por lo menos un aumento de 10 veces la actividad de luciferasa. Esto indica que el **RUP3** estimula la producción cAMP cuando es introducido dentro de 293 células. Esta propiedad del **RUP3** se conserva a través de las especies, debido a que el **RUP3** de hamster estimula la actividad de la luciferasa cuando se introduce en 293 células de una manera análoga a la descripta para el **RUP3** humano (Figura **3B**).

Se estableció que, cuando cAMP se incrementa en las células productoras de insulina del páncreas, estas células exhiben una capacidad mejorada para secretar insulina cuando se elevan las concentraciones de glucosa. Para ensayar si el **RUP3** podría impartir una liberación de insulina dependiente de glucosa incrementada, se usaron retrovirus que contienen **RUP3** humano para generar células Tu6 que expresan altos niveles de **RUP3**. Las células Tu6 producen insulina, pero no expresan niveles apreciables de **RUP3** y normalmente no exhiben un aumento de liberación de insulina cuando existe un aumento de glucosa en el medio de cultivo. Tal como se muestra en la figura **3C**, las células Tu6 transducidas con un virus de control que no contiene receptor, son todavía

capaces de producir insulina, pero no muestran un amento de secreción de insulina, cuando la concentración de glucosa en el medio de cultivo cambia de un 1 mM a 16 mM. En contraste, las células Tu6 transducidas con retrovirus que contiene **RUP3** exhiben una significativa secreción de insulina que depende de glucosa (Figura **3C**).

Ejemplo 5

Efectos *in vivo* de los agonistas de RUP3 sobre la homeostasis de glucosa en ratas

A. Ensayo de Tolerancia Oral a la Glucosa (oGTT)

Ratas macho de la raza Sprague Dawley con un peso de aproximadamente 200g-250g, se mantuvieron en ayunas durante 15 horas y se agruparon al azar (n=6) para recibir un agonista de **RUP3** (Compuestos **A78, A88** o **A118**) a 3, 10 o 30 mg/kg. Los compuestos se administraron por vía oral a través de una aguja de alimentación forzada (p.a. volumen 3 ml/kg). A la hora 0, se verificaron los niveles de glucosa en la sangre usando un glucómetro (Elite XL, Bayer), y se administró a la ratas o bien vehículo (20% de hidroxipropil-beta-ciclodextrina) o el compuesto del ensayo. Treinta minutos después de la administración del compuesto de ensayo, se verificaron nuevamente los niveles de glucosa en la sangre, y se administró a las ratas dextrosa por vía oral en una dosis de 2g/kg. Luego se tomaron mediciones de la glucosa de la sangre a los 30 minutos, 60 minutos, y 120 minutos después de esta hora. La Tabla 7 muestra la inhibición porcentual promedio del desplazamiento de glucosa para cada compuesto de ensayo, promediado a través de seis animales en el grupo de tratamiento. Estos resultados demuestran que los agonistas de **RUP3**, Compuestos **A78, A88** y **A118** disminuyeron la glucosa de la sangre después de la prueba de tolerancia a la glucosa.

TABLA 7

Porcentaje de Inhibición de Desplazamiento de Glucosa

398

Compuesto	% de inhibición de desplazamiento de glucosa (dosis, mg/kg)
A78	39%, (10)
A88	38%, (30)
A118	43%, (30)

Ejemplo 6

Generación de Líneas Estables de Tu6/RUP3

Para producir células de Tu6 que expresaban RUP3 a niveles elevados, se generó un retrovirus portador de un casete de expresión para RUP3. Resumiendo, la secuencia codificadora de RUP3 se clonó en el vector retroviral pLNCX2 (Clontech, Cat # 6102-1). La línea PT-67 de las células de paquete anfotrópico (Clontech, K1060-D) fue luego transfectada con el vector parental pLNCX2 o pLNCX2/RUP3 usando Lipofectamina y se establecieron líneas estables usando líneas de guía provistas por el vendedor de PT-67. Se obtuvo el sobrenadante que contenía el retrovirus recogiendo el medio de los estables resultantes de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Luego se infectaron con retrovirus células de Tu6, en una placa de 10 cm, mediante incubación en una solución de 1 ml de sobrenadante viral/9 ml de cultivo que contenía 40 ug/ml de polybrene durante 24 hours. Luego se cambió el medio al medio de cultivo que contenía 300 ug/ml de G418. Últimamente se crearon clones resistentes a G418 en virtud del casete del gen de resistencia a la neomicina que estaba presente en el vector de pLNCX2, lo cual indicó una exitosa integración del retrovirus en el genoma Tu6 La expresión de RUP3 en las colonias resistentes a Tu6/RUP3 G418 se confirmó mediante el borrón Northern.

Ejemplo 7

Secreción de Insulina, estable Tu6

Para medir la secreción de insulina a partir de líneas de células reductoras de insulina de roedores, se cultivaron primero las células durante la noche en un medio deficiente en glucosa, libre de suero. A la mañana siguiente, se colocaron

450

399

las células en el mismo medio suplementado con 1 mM o bien 16 mM de glucosa. Después de una incubación de 4 horas, se recogieron los medios y se analizaron para determinar el contenido de insulina usando un Sistema de Inmunoensayo de Enzima de Insulina de Rata (EIA) System (Amersham Pharmacia Biotech, Cat. # RPN 2567).Típicamente, el ensayo se llevó a cabo usando múltiples diluciones del medio de muestra para tener la seguridad de que las mediciones de la muestra estaban dentro de los límites de la curva estándar (generada usando cantidades conocidas de insulina), tal como recomienda el fabricante.

Ejemplo 8

Ensayo de Unión al Receptor

Además de los métodos aquí descriptos, otro medio para evaluar un compuesto de ensayo consiste en determinar las afinidades de unión al receptor **RUP3**. Este tipo de ensayo requiere en general un ligando radiorotulado para el receptor **RUP3**. En ausencia del uso de ligandos conocidos para el receptor **RUP3** y los radiorótulos del mismo, los compuestos de la fórmula (I) pueden rotularse con un radioisótopo y pueden usarse en un ensayo para evaluar la afinidad de un compuesto de ensayo para el receptor **RUP3**.

Un compuesto **RUP3** radiorotulado de Formula (I) en un ensayo de rastreo para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado e identificado (es decir, compuesto de ensayo), puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión al "compuesto radiorotulado de fórmula (I)" al receptor **RUP3**. Por consiguiente, la capacidad de competir con el "compuesto radio-rotulado de Fórmula (I)" o ligando **RUP3** radio-rotulado para la unión al receptor **RUP3** está directamente correlacionado con su afinidad de unión del compuesto de ensayo al receptor de **RUP3**.

PROTOCOLO DE ENSAYO PARA DETERMINAR LA UNIÓN AL RECEPT R RUP3:

A. PREPARACIÓN DEL RECEPTOR RUP3

293 Células (riñón humano, ATCC), transfectadas transitoriamente con 10 ug del receptor **RUP3** humano y 60 µL de lipofectamina (por placas de 15 cm),

400

se cultivaron en la placa durante 24 horas (75% de confluencia), con cambio de medio y remoción con 10 ml/placa de buffer de Hepes-EDTA (20 mM de Hepes + 10 mM de EDTA, pH 7,4). Luego se centrifugaron las células en una centrifugadora Beckman Coulter durante 20 minutos a 17.000 rpm (rotor JA-25.50). Subsiguientemente, el granulado se resuspendió en 20 mM de Hepes + 1 mM EDTA, pH 7,4 y se homogeneizó con un homogeneizador Dounce de 50 ml y se centrifugo nuevamente. Después de remover el sobrenadante, el granulado se almacenó a -80°C, hasta que se usó en el ensayo de unión. Cuando se usó en el ensayo, se descongelaron las membranas en un hielo durante 20 minutos, y luego se agregó 10 ml de buffer de incubación (20 mM de Hepes, 1 mM de $MgCl_2$, 100 mM de NaCl, pH 7,4). Las membranas se sometieron luego a remolino para resuspender el granulado de membranas crudas y se homogeneizaron con un homogeneizador Brinkmann PT-3100 Polytron durante 15 segundos con el interruptor en 6. La concentración de proteína de membranas se determinó usando el ensayo de proteína de BRL Bradford.

B. ENSAYO DE UNIÓN

Para una unión total, se agregó un volumen total de 50 µL de las membranas apropiadamente diluidas (diluidas en buffer de ensayo que contenían 50 mM de Tris HCl (pH 7,4), 10 mM de $MgCl_2$, y 1 mM de EDTA; 5-50 µg de proteína), placas microtituladoras de polipropileno de 96 receptáculos mediante la adición de 100 µL de buffer de ensayo y 50 µL de **Ligando RUP3 Radio-rotulado**. Para la unión no específica, se agregaron 50 µL de buffer de ensayo en lugar de 100 µL y se agregaron 50 µL adicionales de **RUP3** frío de 10 µM antes de agregar los 50 µL de **Ligando RUP3 Radio-rotulado**. Luego se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 60-120 minutos. La reacción de unión se terminó filtrando las placas de ensayo a través de la placa de filtración de Microplate Devices GF/C Unifilter con una cosechadora de placas de 96 receptáculos Brandell seguido de lavado con 50 mM de HCl de Tris frío a pH 7,4 que contenía 0,9% de NaCl. Luego se selló el fondo de la placa de filtración, se agregaron a cada receptáculo 50 µL de Optiphase Supermix, se selló la parte superior de las placas y se contaron las placas en un contador por centelleo Trilux MicroBeta. Para los estudios de competitividad del compuesto, en lugar de

401

agregar 100 µL de buffer de ensayo, se agregaron 100 µL del compuesto de ensayo apropiadamente diluido a los receptáculos apropiados mediante la adición de 50 µL de **Ligando RUP3 Radio-rotulado.**

C. CÁLCULOS

Los compuestos de ensayo se iniciaron inicialmente a 1 y a 0,1 µM, y luego a un rango de concentración elegido de manera que la dosis media causara aproximadamente una inhibición del 50% de la unión de **Radio-Ligando RUP3** (es decir, CI_{50}). La unión específica en ausencia del compuesto de ensayo (B_o) es la diferencia de la unión total (B_T) menos la unión no específica (NSB), y adhesión similarmente específica (en presencia del compuesto de ensayo) (B) es la diferencia de la unión de desplazamiento (B_D) menos la unión no específica (NSB). La CI_{50} se determinó por la curva de respuesta de inhibición, del gráfico logit-log de % B/B_O vs concentración del compuesto de ensayo.

K_I se calcula mediante la transformación de Cheng y Prustoff:

$$K_I = CI_{50} / (1 + [L]/K_D)$$

donde [L] es la concentración de un **Ligando de Radio-RUP3** usado en el ensayo y K_D es la constante de disociación de un **Ligando de Radio-RUP3** determinado independientemente bajo las mismas condiciones de unión.

QUÍMICA

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

EJEMPLO 9

Los compuestos de la invención y su síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proveen para definir adicionalmente la invención sin limitar, sin embargo, la invención a las particularidades de estos ejemplos. Los compuestos descriptos aquí *supra* e *infra* se mencionan de acuerdo con CS Chem Draw Ultra Versión 7.0.1, AutoNom versión 2.2. En algunos casos se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes serán reconocidos por los expertos en la materia.

402

Química: Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear protónica (^{1}H RMN) en un equipo Varian Mercury Vx-400 equipado con una sonda auto conmutable de 4 núcleos y un gradiente z en un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (Sonda de Núcleo Quad) o una BBI (Banda Ancha Inversa) y un gradiente z. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm), con la señal de solventes residuales usada como referencia. Se usaron abreviaturas en la RMN de la manera siguiente: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho. Se llevaron a cabo irradiaciones de microonda usando el sintetizador Emyrs (Personal Chemistry). La cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo en gel de sílice 60 F_{254} (Merck), la cromatografía de capa delgada preparativa (TLC prep.) se llevó a cabo en placas de 1 mm de 60 A de gel de sílice PK6F (Whatman) y la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se llevó a cabo al vacío con un evaporador giratorio Buchi. Se usó Celite 545 ® durante las filtraciones de paladio.

Especificaciones de LCMS: 1) PC: bombas de HPLC: LC-10AD *VP*, Shimadzu Inc.; controlador del sistema de HPLC: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc; Detector de UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Automuestreo: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masa: API 150EX con una fuente de rocío iónica Turbo, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. 2) Mac: bombas de HPLC: LC-8A *VP*, Shimadzu Inc; controlador del sistema de HPLC: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc.; Detector de UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc.; Automuestreo: 215 Liquid Hyler, Gilson Inc; Espectrómetro de masa: API 150EX con una fuente de rocío iónica Turbo, AB/MDS Sciex Software: Masschrom 1.5.2.

Ejemplo 9.1: Preparación de éster ter-butílico de ácido 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A1)

Se disolvió éster ter-butílico de ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (3,03 mmoles, 610 mg) e hidruro de sodio (10,6 mmoles, 255 mg) en THF seco (20 mL) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (3,03 mmoles, 1,0 g).

403

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se monitoreó su progreso mediante cromatografía de capa delgada y LCMS. Se apagó el hidruro de sodio con agua y se extrajo el compuesto deseado con acetato de etilo. Se evaporaron los solventes orgánicos al vacío. La cromatografía evaporativa (gel de sílice 60; 30/70 de EtOAc/Hexanos) proporcionó el Compuesto **A1** en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 5,51 (hepteto, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,84 (m, 4H), 1,36 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 494,4 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.2: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (Compuesto A2)

Se disolvió el Compuesto **A1** (1,42 mmoles, 700 mg) en una solución de HCl 4M comercialmente obtenible en 1,4-dioxano (25 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 1,0 hora. La remoción de los solventes orgánicos al vacío proporcionó el Compuesto **A2** en forma de un sólido amarillo (580 mg, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 7,81 (cuarteto, 4H), 5,56 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,07 (m, 4H). LCMS (ESI), m/z 394.1 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.3: Preparación de 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona (Compuesto A3).

El Compuesto **A2** (0,12 mmol, 50 mg), cloruro de 3,3-dimetil-butirilo (0,18 mmol, 24 mg) y trietilamina (0,63 mmol, 88 L) se disolvieron en DMF y se sometieron a microonda a 80°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La remoción de los solventes orgánicos al vacío proporcionó el Compuesto **A3** en forma de un sólido amarillo (46 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 5,44 (hepteto, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,11 (cuarteto, 2H), 1,76 (m, 4H), 0,85 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 492,4 (M+H+, 100%).

404.

Ejemplo 9.4: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-tiofen-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-tiofen-3-ilmetil-amina (Compuesto A4).

El Compuesto **A2** (0,12 mmol, 50 mg), 3-clorometil-tiofeno (0,12 mmol, 16 mg) y trietilamina (0,63 mmol, 88 µL) se disolvieron en DMF y se sometieron a microonda a 80°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por HPLC proporcionó el Compuesto **A4** en forma de un sólido amarillo (24 mg, 34%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,35 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 586,1 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.5: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (Compuesto A5).

El Compuesto **A2** (0,12 mmol, 50 mg), 2-clorometil-piridina (0,12 mmol, 20 mg) y trietilamina (0,63 mmol, 88 µL) se disolvieron en DMF y a se sometieron a microonda a 80°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La remoción del solvente orgánico al vacío proporcionó el Compuesto **A5** puro en forma de un sólido de color amarillo (27 mg, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,40 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 484,5 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.6: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (Compuesto A6).

El Compuesto **A2** (0,12 mmol, 50 mg), 3-clorometil-piridina (0,12 mmol, 20 mg) y trietilamina (0,63 mmol, 88 µL) se disolvieron en DMF y se sometieron a microonda a 80°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La remoción del solvente orgánico al vacío proporcionó el Compuesto **A6** puro en forma de un sólido de color amarillo (39 mg, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,33

406

(s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,41 (hepteto, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,94 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 484.3 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.7: Preparación de {6-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (Compuesto A7).

El Compuesto **A2** (0,20 mmol, 80 mg), y 3,3-dimetil-butiraldehído (0,24 mmol, 30 µL) se disolvieron en metanol (2 mL) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregó borohidruro de sodio (0,25 mmol, 8,7 mg) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (1 mL) seguido de extracción con diclorometano. La remoción del solvente orgánico al vacío y la purificación mediante LCMS preparativa proporcionaron el Compuesto **A7** en forma de un sólido amarillo (12 mg, 13%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,17 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 5,71 (s ancho, 1H), 3,51 (d, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,97 (m, 5H), 2,38 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,85 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 478.3 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.8: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A8).

El Compuesto **A2** (0,15 mmol, 60 mg), y 3-metil-butiraldehído (0,15 mmol, 13 mg) se disolvieron en metanol (2 mL) y se agitaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó borohidruro de sodio (0,18 mmol, 6,3 mg) a 0°C. La reacción se completó inmediatamente por adición de borohidruro de sodio. La mezcla se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (1 mL), seguida de una extracción con diclorometano. La remoción del solvente orgánico al vacío y la purificación por HPLC proporcionaron el Compuesto **A8** en forma de un sólido amarillo (25 mg, 36%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,17 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 5,72 (s ancho, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,96 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 0,85 (d, 6H). LCMS (ESI), m/z 464.4 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.9: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (Compuesto A9).

El Compuesto **A2** (0,13 mmol, 50 mg), y 2-bromo-piridina (0,53 mmol, 53 µL) se disolvieron en DMF (1 mL) y trietilamina (0,46 mmol, 63 µL). La reacción se calentó en un microonda a 165°C durante 40 minutos. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La remoción del solvente orgánico al vacío y la purificación mediante TLC preparativa proporcionaron el Compuesto **A9** en forma de un sólido amarillo (12 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,58 (hepteto, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 471,4 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.10: Preparación de éster etílico de ácido 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A10).

El Compuesto **A2** (0,13 mmol, 50 mg), y cloroformiato de etilo (0,13 mmol, 13 µL) se disolvieron en DMF (1 mL) y trietilamina (0,36 mmol, 50 µL). La reacción se calentó en un microonda a 80°C durante 4 minutos. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La remoción del solvente orgánico al vacío proporcionó el Compuesto **A10** en forma de un sólido amarillo (50 mg, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 5,41 (hepteto, 1H), 3,96 (q, 2H), 3,47 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,72 (m, 4H), 1,08 (t, 3H). LCMS (ESI), m/z 466,3 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.11: Preparación de 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona (Compuesto A11).

El Compuesto **A2** (0,12 mmol, 50 mg), y 1-bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona (0,12 mmol, 16 µL) se disolvieron en DMF (1 mL) y trietilamina (0,36 mmol, 50 µL). La reacción se calentó en un microonda a 80°C durante 4 minutos. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La remoción del solvente orgánico al vacío y la purificación mediante HPLC proporcionaron el Compuesto **A11** en forma de un sólido amarillo (15 mg, 25%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ

407

(ppm): 10,11 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 5,49 (s ancho, 1H), 3,53 (s ancho, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 492,3 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.12: Preparación de {6-[1-(2-etoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (Compuesto A12).

El Compuesto **A2** (0,13 mmol, 50 mg), y 1-bromo-2-etoxi-etano (0,65 mmol, 99 mg) se disolvieron en DMF (1 mL) y trietilamina (0,91 mmol, 127 µL). La reacción se calentó en un microonda a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La remoción del solvente orgánico al vacío y la purificación por TLC preparativa proporcionaron el Compuesto **A12** en forma de un sólido amarillo (20 mg, 33%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,06 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 5,39 (s ancho, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,39 (q, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,09 (m, 3H). LCMS (ESI), m/z 466,3 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.13: Preparación de éster ter-butílico de ácido 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A13).

Se disolvieron éster ter-butílico de ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (1,0 mmol, 226 mg) e hidruro de sodio (1,0 mmol, 25 mg) en acetamida de dimetilo (1,0 mL) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregó (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (0,21 mmol, 70 mg). La reacción se agitó a 70°C durante 20 minutos y el progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía de capa delgada y LCMS. El hidruro de sodio se apagó con agua y se extrajo el compuesto deseado en acetato de etilo. Los solventes orgánicos se evaporaron al vacío. La cromatografía evaporativa (gel de sílice 60; 40/60 EtOAc/Hexanos) proporcionó el Compuesto **A13** en forma de un sólido amarillo (10 mg, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,21 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 408,2 (M+H+, 100%).

409

408

Ejemplo 9.14: Preparación de éster ter-butílic de ácido 4-{2-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A14).

Se disolvieron éster ter-butílico de ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (1,0 mmol, 230 µL) e hidruro de sodio (1,0 mmol, 26 mg) en dimetil acetamida (1,0 mL) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (0,21 mmol, 70 mg). La reacción se agitó a 70°C durante 20 minutos. Su progreso se monitoreó por cromatografía de capa delgada y LCMS. Se apagó el hidruro de sodio con agua y se extrajo el compuesto deseado en acetato de etilo. Se evaporaron los solventes orgánicos al vacío. La cromatografía evaporativa (gel de sílice 60; 40/60 de EtoAc/Hexanos) proporcionó el Compuesto **A14** en forma de un aceite amarillo (90 mg, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,26 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 4,51 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,76 (m,1H), 1,55 (q, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (m, 2H). LCMS (ESI), m/z 422,2 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.15: Preparación de éster ter-butílico de ácido 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico (Compuesto A15).

Se disolvieron éster ter-butílico de ácido 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 mmol, 197 mg) e hidruro de sodio (1,0 mmol, 26 mg) en THF (1,5 mL) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (0,21 mmol, 70 mg). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Su progreso se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada y LCMS. Se apagó el hidruro de sodio con agua y se extrajo el compuesto deseado en acetato de etilo. Los solventes orgánicos se evaporaron al vacío. La cromatografía evaporativa (gel de sílice 60; 50/50 de EtOAc/Hexanos) proporcionó el Compuesto **A15** en forma de un aceite amarillo (60 mg, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,18 (s, 1H), 8,47 (s, 1H),

409

7,98 (d, 2H), 5,78 (m, 2H), 5,78 (m,1H), 4,46 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 480,4 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.16: Preparación de éster ter-butílico de ácido 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico (Compuesto A16).

Se disolvieron éster ter-butílico de ácido 3-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (0,65 mmol, 131 mg) e hidruro de sodio (1,3 mmoles, 31 mg) en N,N-dimetil acetamida (1,5 mL) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (0,26 mmol, 84 mg). La reacción se agitó a 70°C durante 30 minutos. Se monitoreó el progreso mediante cromatografía de capa delgada y LCMS. Se apagó el hidruro de sodio con agua y el compuesto deseado se extrajo en acetato de etilo. Los solventes orgánicos se evaporaron al vacío. La cromatografía evaporativa (gel de sílice 60; 50/50 de EtoAc/Hexanos) proporcionó el Compuesto **A16** en forma de un sólido amarillo (96 mg, 54%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,21 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 394,1 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.17: Preparación de éster butílico de ácido 3-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico (Compuesto A17).

Se disolvieron éster ter-butílico de ácido (*S*)-3-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (0,65 mmol, 131 mg) e hidruro de sodio (1,3 mmoles, 31 mg) en N,N-dimetil acetamida (1,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (0,26 mmol, 84 mg). La reacción se agitó a 70°C durante 30 minutos. Su progreso se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada y LCMS. Se apagó el hidruro de sodio con agua y se extrajo el compuesto deseado en acetato de etilo. Los solventes orgánicos se evaporaron al vacío. La cromatografía evaporativa (gel de sílice 60; 50/50 de EtoAc/Hexanos) proporcionó el Compuesto

410

A17 en forma de un sólido amarillo (26 mg, 15%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ δ (ppm): 10,22 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 394,1 (M+H+, 100%).

Ejemplo 9.18: Preparación de éster ter-butílico de ácido 4-[5-ciano-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A18).

A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (304 mg, 1,51 mmoles) en DMF se le agregó hidruro de sodio (36 mg, 1,51 mmoles) y se dejó la mezcla resultante bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se agregó 4-cloro-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 1 hora. La elaboración con acetato de etilo, bicarbonato de sodio, el secado con sulfato de magnesio y la evaporación proporcionaron un sólido blanco en forma del Compuesto **A18** (80,0 mg, 59,8%). ^{1}H RMN 400MHz DMSO-d_6 δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,40 (s,1H, pirimidina), 7,78 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,75 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), LCMS (ESI) para $C_{21}H_{28}ClN_6OS$: m/z 443,4 ($M + H^+$, 100%).

Se preparó el intermediario 4-cloro-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo de la manera siguiente:

A. **4,6-Dicloro-pirimidina-5-carbaldehído**

Se agregó por goteo oxicloruro de fósforo (200 mL, 2184,8 mmoles) (a través de un embudo adicional) a DMF enfriado a 0°C. Después de 1 hora, se agregó 4,6 dihidroxipiridimidina (50,0 g, 446,1 mmoles) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea resultante se reflujó durante 3 horas. Los volátiles se removieron a presión reducida y el residuo se vertió en agua helada y se extrajo con $CHCl_3/Et_2O$, se lavó con bicarbonato de sodio y se concentró bajo alto vacío. Se purificó el producto final mediante un tapón de sílice usando CH_2Cl_2 para proporcionar un sólido amarillo (54,0 g), ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10,3 (s, 1H, aldehído), 8,7 (s,1H, pirimidina).

411

B. **4,6-Dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo**

Se disolvió 4,6-dicloro-pirimidina-5-carbaldehído (15,0 g, 84,75 mmoles, 1,0 equivalente) en acetato de etilo (150 mL), se mezcló con clorhidrato de hidroxilamina en agua (30 mL) y se le agregó acetato de sodio. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se elaboró con acetato de etilo, bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se rotoevaporó y secó bajo alto vacío para proporcionar un sólido blanco (14,593 g). El sólido blanco (intermediario de iminohidroxi) se agregó al cloruro de tionilo (100 mL) a 0°C con agitación y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se apagó en hielo (500 g), y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua fría, y se secó bajo alto vacío para proporcionar un sólido blanco como producto (10,739 g, 72.8%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,95 (s, 1H, pirimidina).

C. **4-Cloro-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo**

6-Metilsulfanil-piridin-3-ilamina (500,0 mg, 3,57 mmoles, 1,0 equivalente) en DMF (1 mL) se agregó por goteo a una suspensión de 4,6-dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo (616,9 mg, 3,57 mmoles, 1,0 equivalente), carbonato de potasio (542,1 mg, 3,92 mmoles, 1,1 equivalente) a 0°C bajo agitación. La reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El producto cristalizó usando acetato de etilo, hexano obteniéndose un sólido amarillo como producto (650,00 mg, 65,62%). LCMS (ESI) para $C_{11}H_8ClN_5S$: m/z 278,0 (M + H^+, 100%).

Ejemplo 9.19: Preparación de éster ter-butílico de ácido 4-[5-ciano-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A19).

A una solución del Compuesto **A18** (52,0 mg, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le agregó mCPBA (101,5 mg, 0,59 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, la mezcla se elaboró con agua (condiciones básicas usando hidróxido de amonio, pH = 10), diclorometano, y bicarbonato de

412

sodio, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar el Compuesto **A19** en forma de un sólido blanco (24,9 mg, 43,9%). ^{1}H RMN 400 MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,92 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,46 (s,1H, pirimidina), 8,10 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), LCMS (ESI) para $C_{21}H_{28}ClN_6OS$: m/z 474,9 ($M + H^+$, 100%).

Ejemplo 9.20: Preparación de [6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina (Compuesto A20).

Procedimiento general: sustitución de alcóxido de (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina: En un frasco de reacción de 16 ml se colocó hidruro de sodio (25 mg, 60% en aceite, 0,625 mmol) y 1,5 mL de THF. Se agregó 1-hexil-piperidin-4-ol (30 mg, 0,162 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó durante 20 minutos bajo N_2 a temperatura ambiente, seguido de adición de (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (41 mg, 0,125 mmol). Después de agitación durante la noche bajo N_2 a temperatura ambiente, todas las cloropirimidinas de partida se convirtieron completamente de acuerdo a lo indicado por la LCMS. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **A20**. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,89 (m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 12,5 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_5S$ 477,20, hallada 478,4 (MH^+).

Ejemplo 9.21: Preparación de [6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonil-fenil)-amina (Compuesto A21).

Se preparó el Compuesto **A21** de manera similar a la descripta anteriormente usando N-ciclopropanil-4-hidroxi-piperidina. ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 0,43 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 12,0 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_5O_5S$ 447,16, hallada 448,3 (MH^+).

413

Ejemplo 9.22: Preparación de éster isopropílico de ácid 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A22).

Procedimiento general para la síntesis de carbamatos, piridinamidas y sulfonamidas. En un recipiente de reacción de 16 mL se colocó (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (42 mg, 0,1 mmol), trietilamina (90 µl) y se agregó DMF (1,5 mL) para disolver completamente el material sólido. Se agregó cloroformiato de isopropilo (0,15 mL, 1,0M en tolueno) a la solución y la mezcla se agitó durante 30 minutos bajo N_2 a temperatura ambiente. Una vez completamente convertida la amina de partida de acuerdo a lo indicado por la LCMS, se interrumpió la reacción apagando con agua. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **A22**, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,89 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_5O_7S$ 479,15, hallada 480,4 (MH^+).

Ejemplo 9.23: Preparación de éster 2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de ácido 4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A23).

Se preparó el Compuesto **A23** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (15 mg, 0,035 mmol), trietilamina (50 µl), cloroformiato de metilo (10 mg, 0,046 mmol), DMF (0,6 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 0,81 (d, 3H), 0,92 (d, 6H), 1,06 (m,1H), 1,10 (m, 1H), 1,41 (m, 1H),1,51 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 4,58 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,18 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{37}N_5O_7S$ 575,24, hallada 576,4 (MH^+).

Ejemplo 9.24: Preparación de {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona (Compuesto A24).

414

Se preparó el Compuesto **A24** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (16 mg, 0,037 mmol), trietilamina (50 µl), cloruro de nicotinoílo (10 mg, 0,046 mmol), DMF (1 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 1,95 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,40 (m,1H), 7,79 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 10,20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}N_6O_6S$ 498,13, hallada 499,3 (MH^+).

Ejemplo 9.25: Preparación de (2-cloro-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona (Compuesto A25).

Se preparó el Compuesto **A25** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (16 mg, 0,037 mmol), trietilamina (50 µl), cloruro de 2-cloro-nicotinoílo (10 mg, 0,046 mmol), DMF (1 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 1,91 (m,1H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,36 (m,1H), 7,69 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,41 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 10,20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{21}ClN_6O_6S$ 532,09, hallada 533,3 (MH^+).

Ejemplo 9.26: Preparación de {4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona (Compuesto A26).

Se preparó el Compuesto **A26** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (16 mg, 0,037 mmol), trietilamina (50 µl), cloruro de piridina-2-carbonilo (10 mg, 0,046 mmol). Se preparó cloruro de [piridina-2-carbonilo mediante reflujo de ácido picolínico con $SOCl_2$ durante 3 horas y se elaboró en el método general], DMF (1 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 1,95 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,97 (d,

416

415

2H), 8,41 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 10,19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}N_6O_6S$ 498,13, hallada 499,3 (MH^+).

Ejemplo 9.27: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-[6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amina (Compuesto A27).

Se preparó el Compuesto **A27** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (15 mg, 0,035 mmol), trietilamina (50 µl), cloruro de metansulfonilo (10 mg, 0,087 mmol), DMF (1 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 2,13 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d,2H), 8,42 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{21}N_5O_7S_2$ 471,09, hallada 472,3 (MH^+).

Ejemplo 9.28: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A28).

Se preparó el Compuesto **A28** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (15 mg, 0,035 mmol), trietilamina (20 µl), cloruro de propan-1-sulfonilo (8 mg, 0,056 mmol), DMF (0,6 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 1,09 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}N_5O_7S_2$ 499,12, hallada 500,3 (MH^+).

Ejemplo 9.29: Preparación de {6-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (Compuesto A29).

Se preparó el Compuesto **A29** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (15 mg, 0,035 mmol), trietilamina (20 µl), cloruro de butan-1-sulfonilo (8 mg, 0,056 mmol), DMF (0,6 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 0,98 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 2,97 (m, 2H),

3,08 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_7S_2$ 513,14, hallada 514,4 (MH^+).

Ejemplo 9.30: Preparación de (4-metansulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A30).

Se preparó el Compuesto **A30** de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, el Compuesto **A2**) (15 mg, 0,035 mmol), trietilamina (20 µl), cloruro de tiofen-2-sulfonilo (9 mg, 0,049 mmol), DMF (0,6 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 2,07 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 5,53 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (m,1H), 7,83 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{21}N_5O_7S_3$ 539,06, hallada 540,2 (MH^+).

Ejemplo 9.31: Preparación de (4-Metansulfonil-fenil)-{6-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A 31).

El Compuesto **A31** se preparó de manera similar a la descripta anteriormente usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir. el .Compuesto **A2**) (15 mg, 0,035 mmoles), trietillamina (20 µL), cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (9 mg, 0,050 mmoles), DMF (0,6 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 2,07 (m,4H), 3,08 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,79 (s,3H), 5,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,53 (s,1H), 7,85 (d,2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 10,16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_7O_7S_2$ 537.11, Hallada 538,4 (MH^+).

Ejemplo 9.32: Preparación de {6-[1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonil-fenil)-amina (Compuesto A32).

El Compuesto **A32** se preparó de manera similar a la descripta anteriormente, usando (4-metansulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (es decir, Compuesto **A2**) (15 mg, 0,035mmoles), trietilamina (20 µL),

417

cloruro de 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilo (10 mg, 0,047 mmoles), DMF (0,6 mL), ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 2,09 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,75 (s,3H), 3,08 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,85 (d,2H), 7,97 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}N_6O_7S_3$ 568,09, Hallada 569,4 (MH^+).

Ejemplo 9.33: Preparación de Ester ter-butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(3-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A33).

Se preparó el Compuesto **A33** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1 en forma de un sólido amarillo (78%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ1,48 (s, 9H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 2H), 5,44-5,46 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,55 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}FN_5O_5S$ 491.1, Hallada 492.3 (MH^+).

Ejemplo 9.34: Preparación de Ester ter-butílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A34).

Se preparó el Compuesto **A34** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1en forma de un sólido amarillo (287 mg, 93%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10,3 (s, NH), 8,69 (t, 1H), 8,45 (s,1H), 7,78 (t, 2H), 5,60 (m,1H), 3,64-3,61 (m,2H), 3,56 (m,2H), 3,09 (s,3H), 1,97 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,48 (s,9H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}$ FN $_5O_7S$ 511.15, LCMS (ESI) m/z 534,3 ($M+H^+$+Na, 100%).

Ejemplo 9.35: Preparación de Ester ter-butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A35).

Se preparó el Compuesto **A35** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1en forma de un sólido blanco (1,930 g, 72%). ^{1}H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,37 (s, NH), 5,44 (m,1H), 3,78-3,73 (m,2H), 3,40-3,33 (m,2H), 3,07 (s,3H), 1,99 (m,2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,48

418

(s,9H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 473.17, LCMS (ESI) m/z 474,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.36: Preparación de éster ter-butílico de ácido 4-[6-(6-Metansulfonil-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A36).

Se preparó el Compuesto **A36** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.1 en forma de un sólido amarillo (1,848 g, 76%). ^1H RMN 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 10,2 (s, NH), 8,92 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,42 (s,1H), 8,13 (d,1H), 5,61 (m,1H), 3,64-3,61 (m,2H), 3,56-3,51 (m,2H), 3,24 (s, 3H), 1,96 (m,2H), 1,91-1,88 (m,2H), 1.48 (s,9H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}N_6O_7S$ 494,16, LCMS (ESI) m/z 495,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.37: Preparación de Ester ter-butílico de ácido 4-[5-acetil-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A37).

Se disolvieron éster ter-butílico de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (3,2 mmoles, 633 mg) e hidruro de sodio (3,2 mmoles, 76 mg) en N,N-dimetil acetamida (1,5 mL) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Subsiguientemente se agregó el compuesto 1-[4-cloro-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona (0,63 mmol, 207 mg). La reacción se agitó a 70°C durante 30 minutos. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada y LCMS. El hidruro de sodio se apagó cuidadosamente con agua y el compuesto deseado se extrajo con acetato de etilo. Se evaporaron los solventes orgánicos al vacío y se purificaron por cromatografía evaporativa (gel de sílice 60; 50/50 de EtoAc/Hexanos) para proporcionar el Compuesto **A37** en forma de un sólido amarillo (156 mg, 50%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 12,19 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 5,56 (h, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS (ESI), m/z 492.4 (M+H+, 100%).

420

419

Ejemplo 9.38: Preparación de éster ter-butílic de ácido 4-[5-Amin -6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A38).

El Compuesto **A34** se sometió a condiciones de hidrogenación, H_2 en presencia de 10% de Pd/C y acetato de etilo para proveer el compuesto **A38** en forma de un sólido amarillo (503 mg, 89%). ^{1}H NMR 400MHz $CDCl_3$ δ (ppm): 8.63 (t, 1H), 8,18 (s,1H), 7,72 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,16 (s, NH), 5,32 (m,1H), 3,82 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}F\ N_5O_5S$ 481.18, LCMS (ESI) m/z 482,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 9.39: Preparación de éster de ácido Isopropílico 4-[5-Ciano-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A39).

Se obtuvo el Compuesto **A39** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.10 en forma de un sólido (80%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ1,26 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 4,94 (sept, 1H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}N_5O_5S$ 459,2, Hallada 460,2 (MH^+).

Ejemplo 9.40: Preparación de éster etílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A40).

Se obtuvo el Compuesto **A40** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.10 en forma de un sólido (75%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,28 (t, 3H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}N_5O_5S$ 445,1, Hallada446,2 (MH^+).

420

Ejemplo 9.41: Preparación de éster isobutílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-metanesulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carb xílic (Compuesto A41).

Se obtuvo el Compuesto **A41** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.10 en forma de un sólido (76%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,95 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}N_5O_5S$ 473,2, Hallada 474,3 (MH^+).

Ejemplo 9.42: Preparación de 4-(4-Metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto A42).

El Compuesto **A42** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24 en forma de un sólido (75%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,87-2,06 (m, 8H), 2,31-2,34 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,49-3,50 (m, 1H), 3,74-3,99 (m, 4H), 4,64 (t, 1H), 5,54-5,56 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{25}N_5O_5S$ 471,2, hallada 472,2 (MH^+).

Ejemplo 9.43: Preparación de 4-[1-(3,3-Dimetil-2-oxo-butil)-piperidin-4-il xi]-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto A43).

El Compuesto **A43** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.5 en forma de un sólido (70%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,17 (s, 9H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 5,44-5,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}N_5O_4S$ 471.2, hallada 472,2 (MH^+).

Ejemplo 9.44: Preparación de 4-(4-Metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto A44).

Se obtuvo el Compuesto **A44** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24 en forma de un sólido (88%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,80-2,14

421

(m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,40-4,01 (m, 4H), 5,56-5,60 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{22}N_6O_4S$ 478.1, hallada 479,3 (MH^+).

Ejemplo 9.45: Preparación de 4-(1-Formil-piperidin-4-iloxi)-6-(4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto A45).

Se obtuvo el Compuesto **A45** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24 en forma de un sólido (60%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,93-2,07 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 3H), 5,56-5,60 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{19}N_5O_4S$ 401.1, hallada 402.4 (MH^+).

Ejemplo 9.46: Preparación de 4-(4-Metansulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridin-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-5-carbonitrilo (Compuesto A46).

Se obtuvo el Compuesto **A46** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.24 en forma de un sólido (23%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,90-2,14 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,46-3,48 (m, 1H), 3,69-3,97 (m, 3H), 5,56-5,60 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,01-8,03 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,73-8,74 (m, 1H). Masa exacta calculara para $C_{23}H_{22}N_6O_4S$ 478.1, hallada 479,2 (MH^+).

Ejemplo 9.47: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A63)

Ester isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (250 mg, 0,48 mmol), ispropilamina (408 µL, 4,8 mmoles), prolina (99 mg, 0,86 mmoles), yoduro de cobre (92 mg, 0,48 mmoles) y carbonato de potasio (152 mg, 1,1 mmoles) se mezclaron conjuntamente en DMSO (4 mL). El recipiente de reacción se calentó en un microondas a 80°C durante 1,0 horas. Se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LCMS. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto **A63** en forma de un sólido blanco (50 mg, 23%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8,37 (s,

1H), 7,99 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (t, 2H), 5,38 (h, 1H), 4,87 (h, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,26 (d, 6H), 1,13 (d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_6O_3$ 456.51, hallada 457,1 (MH^+).

Ejemplo 9.48: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A64)

Ester isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (250 mg, 0,48 mmoles), *n*-propilamina (408 µL, 4,8 mmoles), prolina (99 mg, 0,86 mmoles), yoduro de cobre (92 mg, 0,48 mmoles) y carbonato de potasio (152 mg, 1,1 mmol) se mezclaron conjuntamente en DMSO (4 mL). El recipiente de reacción se calentó en un microondas a 80°C durante 30 minutes. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC y LCMS. La purificación mediante HPLC proporciona el compuesto **A64** en forma de un sólido blanco (80 mg, 37%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,27 (h, 1H), 4,71 (h, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,13 (d, 6H), 0,88 (t, 3H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_6O_3$ 456,51, hallada 457,4 (MH^+).

Ejemplo 9.49: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A65)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (250 mg, 0,48 mmoles), propan-1-ol (2 mL, exceso, yoduro de cobre (9,1 mg, 0,48 mmoles), 1,10-fenantrolina (18,1 mg, 0,096 mmoles) y carbonato de cesio (313 mg, 0,96 mmoles) en dioxano (3,5 mL) se calentó por irradiación en microondas durante 30 minutos a 90°C. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proveer el compuesto **A65** en forma de un sólido blanco (10 mg, 12%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}FN_5O_4$ 457,50, hallada 458,8 (MH^+).

123

Ejemplo 9.50: Preparación de éster isopropílic de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-propil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (C mpuesto A66)

En un frasco de fondo redondo de 25mL provisto de condensador y entrada N_2 se colocó éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 1,3 mmoles), bromuro de *n*-propilzinc (0,5M en THF, 0,72 mL), tetrakis (trifenilfosphina)paladio (28 mg, 0,024 mmoles), y THF (3,5 mL). La mezcla de reacción se reflujó durante la noche bajo atmósfera de N_2. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H RMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,03 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,85 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,94 (m,1H), 5,46 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,56 (d,1H), 9,42 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}N_6O_3$ 424,22, hallada 425,2 (MH^+).

Ejemplo 9.51: Preparación de ester isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A67)

En un tubo de reacción de microondas se colocó éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (10 mg, 0,19 mmoles), 2-dimetilamino-etanotiol (27 mg, 0,19 mmoles), di-*m*-bromobis (tri-*t*-butilfosfino)dipaladio (I) (8 mg, 0,0095 mmoles), t-butóxido de sodio (55 mg, 0,57 mmoles), y DMSO (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo microondas durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa . ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1,26 (d,6H), 1,86 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,45 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_6O_3S$ 502.22, hallada 503,2 (MH^+).

Example 9.52: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etansulfonil)-2-fluor-fenilamino]-3-oxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A68)

425

En un frasco de fondo redondo, de 50 mL sumergido en un baño de hielo se colocó una barra agitadora, éster isopropílico de ácido 4-{5-ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-fluor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (25 mg, 0,04 mmoles) y CH_2Cl_2 (15 mL). Se disolvió *m*CPBA (20 mg, 0,089 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se agregó por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1hora y subsiguientemente se apagó con una solución de bisulfito de sodio. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_8O_6S$ 550.20, hallada 551,2 (MH^+).

Ejemplo 9.53: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-fluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A71)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (60 mg, 0,114 mmoles), morfolina (50 µL, 0,571 mmoles), CuI (21 mg, 0,114mmoles), prolinae (23 mg, 0,205 mmoles) y carbonato de potasio (36 mg, 0,262 mmoles) en DMSO (1 mL) se calentó en microondas durante 30 minutos a 80°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A71** en forma de un sólido (25,1 mg, 45%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,18 (d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{29}FN_6O_4$ 484.22, hallada 485,2 (MH^+).

Ejemplo 9.54: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-dimetilamino-2-fluor-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A73)

Se preparó el Compuesto **A73** en un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 9.53 en forma de un sólido de tono castaño (20 mg, 39,6%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 8,41 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (m, 2H),

5,42 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (d, 6H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}FN_6O_3$ 442,49, hallada 443,3 (MH^+).

Ejemplo 9.55: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidini-1-carboxílico (Compuesto A75)

El compuesto **A75** se obtiene en forma de un sólido de color tostado (sal de HCl, 219 mg, 21%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,17-1,18 (d, 6H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,18-3,234 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,53-3,73 (m, 2H), 5,28-5,39 (m, 1H), 7,73-7,88 (m, 3H), 8,25 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_5S$ 466,17, hallada 467,5 (MH^+).

Ejemplo 9.56: Preparation de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-iodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A77).

Etapa 1: Preparación del éster isopropílico de ácido 4-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

A una solución de éster isopropílico de ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (6,26 g, 33,4 mmoles) y 4,6-dicloro-5-metil-pirimidina (5,45 g, 33,4 mmoles) en 100 mL THF, se agregó lentamente en una bomba de jeringa ter-butóxido de potasio 1M en THF (40 mL, 40 mmoles). Al cabo de 1 hora, se había agregado todo y la mezcla se concentró. El residuo se extrajo con cloruro de metileno y agua. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraro, y se concentraron para proporcionar éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (10,3 g, 98%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,22-1,24 (d, 6H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 2H), 4,90-4,98 (m, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-iodo-penilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A77).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (2,58 g, 8,22 mmoles), acetato de paladio (185 mg, 0,82 mmoles), bifenil-3-il-di-tert-butil-fosfano (25 mg, 0,08 mmoles), tert-butóxido de sodio (2,4 g, 21,2 mmoles), y 4-iodo-2-fluor anilina (2,0 g, 8,4 mmoles) en 15 mL de dioxano se calentaron en microondas durante 1 hora a 120°C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla se purificó por cromatografía en columna y precipitó de hexano/AcOEt para proporcionar el compuesto **A77** en forma de un sólido de color tostado (1,99 g, 47%). ^{1}H RMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,15-1,16 (d, 6H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 4,82-.4,85 (m, 1H), 5,20-5,23 (m, 1H), 6,35-6,36 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 8,08-8,13 (m, 1H), 8,22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}F_1N_4O_3$ 514.09, hallada 515.2 (MH^+).

Ejemplo 9.57: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A79)

Se obtuvo el Compuesto **A79** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.47 en forma de un sólido blanco (sal de HCl, 401 mg, 38%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,03-1,05 (d, 6H), 1,53-1,68 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 3H), 3,62-3,65 (m, 4H), 4,69-4,63 (m, 1H), 5,24-5,28 (m, 1H), 6,74-6,80 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 8,06 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{32}FN_5O_4$ 473.24, hallada 474,7 (MH^+).

Ejemplo 9.58: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-Difluor-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto A80)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (330 mg, 1,05 mmoles), acetato de paladio (23,6 mg, 0,01 mmoles), bifenil-3-il-di-tert-butil-fosfano (4 mg, 0,013 mmoles), tert-butóxido de sodio (330 mg, 3,43 mmoles), y 2,5-difluor-4-propoxi-fenilamine (sal de HCl, 235 mg, 1,05 mmoles) en 15 mL de dioxano se calentaron en microondas durante

1 hora a 120°C: La mezcla se purificó por HPLC y se trató con THF para proporcionar el compuesto **A80** en forma de un sólido blanco (sal de HCl, 140 mg, 27%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,88-0,92 (t, 3H), 1,08-1,09 (d, 6H), 1,62-1,73 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,88-3,91 (t, 2H), 4,70-4,74 (m, 1H), 5,29-5,30 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 8,12 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}F_2N_4O_4$ 464,22, hallada 465,4 (MH^+).

Ejemplo 9.59: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-propilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A81)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 196 mmoles), L-prolina (45 mg, 0,39 mmoles), yoduro de cobre (37,6 mg, 0,198 mmoles), y propilamina (321 µl, 3,91 mmoles) en 4 mL DMSO se calentó en microondas durante 1 hora a 80°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A81** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 108,6 mg, 99%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 0,80-0,84 (t, 3H), 1,06-1,07 (d, 6H), 1,44-1,50 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,79-1,97 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,90-2,93 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 2H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,23-5,26 (m, 1H), 6,37-6,41 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 8,01 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}FN_5O_3$ 445.25, hallada 446,3 (MH^+).

Example 9.60: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-[2-Fluor-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A82)

Una mezcla de 4-[6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 196 mmoles), l-prolina (45 mg, 0,39 mmoles), yoduro de cobre (37,6 mg, 0,198 mmoles), y 2-metoxietilamina (340 µl, 3,91 mmoles) en 4 mL DMSO se calentó en microondas durante 1 hora a 80°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A82** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 101,7 mg, 90%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,21-

428

1,22 (d, 6H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,53-3,56 (t, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 4,81-4,87 (m, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 8,17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}FN_5O_3$ 461,24, hallada 462,4 (MH^+).

Ejemplo 9.61: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A83)

Una mezcla de 4-[6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-5-meti-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 196 mmoles), L-prolina (45 mg, 0,39 mmoles), yoduro de cobre (37,6 mg, 0,198 mmoles), y C-(tetrahidro-furan-2-il)-metilamina (404 µl, 3,91 mmoles) en 4 mL DMSO se calentó en un microondas durante 1 hora a 80°C. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el Compuesto **A83** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 119 mg, 100%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,51-1,53 (d, 6H), 1,90-2,10 (m, 3H), 2,12-2,38 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 5,13-5,17 (m, 1H), 5,69-5,72 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 8,47 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}FN_5O_3$ 487,26, hallada 488,3 (MH^+).

Ejemplo 9.62: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metansulfonil-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A84)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 196 mmoles), l-prolina (45 mg, 0,39 mmoles), yoduro de cobre (37,6 mg, 0,198 mmoles), y 2-metansulfonil-etilamina (307 µl, 2,5 mmoles) en 4 mL DMSO was heated in microwave for 1 hour at 80°C. Mixture was purified by HPLC to give Compound **A84** as a white solid (TFA salt, 52.9 mg, 44%). ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1.17-1.18 (d, 6H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.28-3.37 (m, 4H), 3.58-3.67 (m, 4H), 4.78-4.82 (m, 1H), 5.32-5.36 (m, 1H), 6.48-6.53 (s, 2H), 7.06-

7.10 (m, 1H), 8.11 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{23}H_{32}FN_5O_5S$ 509.21, found 510.5 (MH^+).

Ejemplo 9.63: Preparación de éster isopropílico 4-(6-[2-Fluor-4-[(2-metansulfonil-etil)-metil-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A85)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 196 mmoles), L-prolina (45 mg, 0,39 mmoles), yoduro de cobre (37,6 mg, 0,198 mmoles), (2-Metansulfonil-etil)-metil-amina (268 µl, 1,95 mmoles) en 4 mL DMSO se calentó en microondas durante 3 horas a 80°C y 2 horas a 90°C. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el Compuesto **A85** como un sólido blanco (sal de TFA, 22.4 mg, 18%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,04-1,06 (d, 6H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,19-3,23 (m, 4 H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,68-3,72 (t, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 5,19-5,22 (m, 1H), 6,50-6.53 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,96 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{34}FN_5O_5S$ 523.23, hallada 524.4 (MH^+).

Ejemplo 9.64: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Bromo-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A86)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,03 g, 3,28 mmoles), acetato de potasio (74 mg, 0,33 mmoles), bifenil-3-il-di-tert-butil-fosfano (9,7 mg, 0,033 mmoles), butóxido de ter-butilo (708 mg, 7,36 mmoles), y 4-bromo-2,5-difluor-fenilamina (706 mg, 3,39 mmoles) en 15 mL de dioxano se calentó en microondas durante 1 hora a 120°C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt) y cristalizó a partir de hexano/AcOEt para proporcionar el compuesto **A86** en forma de un sólido de color tostado (652 mg, 41%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,04-1,05 (d, 6H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 3,16-3.22 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 4,69-4,76 (m, 1H), 5,09-5,15 (m,

430

1H), 6,34-6,36 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,34-8,38 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}BrF_2N_4O_3$ 484,09, hallada 485,2 (MH^+).

Ejemplo 9.65: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1 (Compuesto A87)

El Compuesto **A87** se obtiene en forma de un sólido de color tostado (sal de TFA, 387,1 mg, 28%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,118-1,221 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,608-1,724 (m, 2H), 1,859-1,966 (m, 2H), 2,064 (s, 3H), 3,289-3,404 (m, 2H), 3,607-3,727 (m, 2H), 4,73-4,82 (m, 1H), 5,220-5,310 (m, 1H), 7,409 (d, 1H), 7,545 (d, 1H), 7,954-8,031 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 8,145 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_5O_3$ 413,19, hallada 414,4 (MH^+).

Ejemplo 9.66: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A88)

El Compuesto **A88** se obtiene en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 309,8 mg, 22%). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,18-1,20 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 4,73-4,82 (m, J = 6,32 Hz, 2H), 5,24-5,30 (m, J = 3,79 Hz, 1H), 7,88-7,93 (dd, J = 11,37, 6,57 Hz, 1H), 7,93-7,98 (dd, J = 10,36, 6,06 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_5O_3$ 431,18, hallada 432,3 (MH^+).

Ejemplo 9.67: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-Difluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A89)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluor-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (645 mg, 1,33 mmoles), L-prolina (306 mg, 2,66 mmoles), yoduro de cobre (253 mg, 1,33 mmoles), carbonato de potasio (211 mg, 1,53 mmoles), y morfolina (2,3 mL, 26 mmoles) en 15 mL de DMSO se calentó en microondas durante 18 horas a 80°C. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el Compuesto **A89** en forma de un sólido de color tostado (sal de HCl, 251 mg, 30%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz)

432

431

δ 1,05-1,07 (d, 6H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,94-2,96 (m, 4H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,54-3,70 (m, 6H), 5,22-5,29 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 8,10 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}F_2N_5O_4$ 491,23, hallada 492,5 (MH^+).

Ejemplo 9.68: Preparación de éster isopropílico de ácido-[6-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A90)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,546 g, 4,93 mmoles), acetato de paladio (110 mg, 0,49 mmoles), bifenil-3-il-di-tert-butil-fosfano (18,5 mg, 0,062 mmol), tert-butóxido de sodio (1,20 g, 12,5 mmoles), y 6-cloro-2-metil-piridin-3-ilamina (709 mg, 4,97 mmoles) in 15 mL de dioxano se calentó en microondas durante 2 horas a 120°C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla se purificó para proporcionar el Compuesto **A90** en forma de un sólido de color tostado (640 mg, 31%). ^1H RMN($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,11-1,12 (d, 6H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,59-3,70 (m, 3H), 5,14-5,17 (m, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 7,14-7,16 (d, 1H), 7,55-7,57 (d, 1H), 7,87 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419,17, hallada 419,9 (MH^+).

Ejemplo 9.69: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A92)

A una solución de cloruro de zinc (28 mg, 0,149 mmoles) y éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (1 g, 2,09 mmoles) en clorobenceno (15 mL), se le agregó etan-1,2-diamina (0,100 mL, 1,463 mmoles) La mezcla se calentó bajo reflujo durante 24 horas. La LCMS indicó el producto deseado. El crudo se concentró al *vacío* y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **A92** en forma de un sólido amarillo (303 mg, 23%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,68-1,77 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,07 (s, 4H), 4,87-4,92 (m, 1H), 5,42-5,47 (m, 1H), 7,50-7,62

433

(m, 2H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,35 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_6O_5S$ 520,19, hallada 521,5 (MH^+).

Ejemplo 9.70: Preparación de (2-Fluor-4-metansulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-il}-amina (Compuesto A93)

Una mezcla de (6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-(2-fluor-4-metansulfonil-fenil)-aminae (sal de HCl, 1,76 g, 5,0 mmoles) y 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ol (1,05 g, 5,0 mmoles) en THF anhidro (10 mL) se trató con *t*-butóxido de potasio (20 mL, 20 mmoles), se colocó bajo atmósfera inerte, y se reflujó durante 4 horas, punto en el cual la reacción se detuvo con una conversión del 60%. La mezcla de reacción se enfrió, se apagó con agua (30 mL), y se extrajo con éter (2 X 50 mL). Se enjuagó el extracto orgánico combinado con agua (20 mL), seguido de salmuera (20 mL), y se secó sobre $MgSO_4$. Después de remoción del solvente, el residuo se enjuagó con éter en ebullición (2 X 20 mL), y los enjuagues combinados se dejaron a un lado para enfriarlos. La cristalización proporcionó un sólido blanco (91% puro por LCMS) que se trituró en éter caliente y se filtró en caliente para proporcionar el Compuesto **A93** en forma de un sólido blanco con una pureza de >95% (731 mg, 30% de rendimiento). Este material se recogió en CH_2Cl_2 (10 mL), al cual se le agregó 1 N HCl/éter (1,5 mL). Con la remoción del solvente, se obtuvo una espuma de color gris claro (800 mg): ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 10,26 (brs, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,83-7,71 (m, 3 H), 5,33 (m, 1 H), 3,75 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,83 (m 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,04 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,20 (d, 6 H, J = 6,9 Hz), MS *m/z* 491,2 (M^+).

Ejemplo 9.71: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metansulfonil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A95)

Procedimiento general de acoplamiento de alcohol a haluros de arilo: Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-fluor-4-iodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (103 mg, 0,2 mmoles), carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmoles), yoduro de cobre (8 mg, 0,04 mmoles), 1,10-fenantrolina

433

(14 mg, 0,08 mmoles) en 2-metansulfonil-etanol (3 mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 hora. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC para proveer el Compuesto **A95** en forma de un sólido amarillo (3 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}FN_4O_6S$ 510.2, hallada 511,3 (MH^+).

Ejemplo 9.72: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A94)

El Compuesto **A94** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido (38 mg, 84%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,04 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,75-1,84 (m, 7H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,93 (sept, 1H), 5,37-5,40 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,30 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}FN_4O_4$ 446.2, hallada 447.3 (MH^+).

Ejemplo 9.73: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A96)

Se obtuvo el Compuesto **A96** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido de color tostado (76 mg, 83%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 4,10-4,12 (m, 2H), 4,93 (sep, J = 6,3 Hz, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 7,36 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,15 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}FN_4O_5$ 462,2, hallada 463,5 (MH^+).

Ejemplo 9.74: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A97)

El Compuesto **A97** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido amarillo (86 mg, 88%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,80

435

434

(s, 3H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,70 (sep, J = 6,3 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 4,0 Hz, 4,8 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,93 (sep, J = 6,3 Hz, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 11,6 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,36 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{35}FN_4O_5$ 490.3, hallada 491,4 (MH^+).

Ejemplo 9.75: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A98)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,80 g, 5,74 mmoles), acetato de paladio (155 mg, 0,69 mmoles), bifenil-3-il-di-terc-butil-fosfano (21,5 mg, 0,072 mmoles), terc-butóxido de sodio (1,38 g, 14,4 mmoles), y 6-cloro-4-metil-piridin-3-ilamina (838 mg, 5,80 mmoles) en 20 mL dioxano se calentó en microondas durante 1 hora a 120°C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt) para proporcionar el Compuesto **A98** en forma de un sólido de color tostado (702 mg, 29%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,24-1,26 (d, 6H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 4,90-4,97 (m, 1H), 5,29-5,34 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419.17, hallada 420,4 (MH^+).

Ejemplo 9.76: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flú r-4-metansulfonil-fenilamino)-5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A99)

Se disolvió éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 1,04 mmoles) en la mezcla de etanol/agua (30mL/14mL) y se calentó a 80°C. Se agregó lentamente clorhidrato de hidroxilamina (7,22g, 104 mmoles) y carbonato de potasio (14,5 g, 105 mmoles) y la mezcla se mantuvo bajo agitación a 80°C durante 1 hora. El crudo se filtró y el sólido recuperado se lavó cuidadosamente con acetonitrilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida, obteniéndose un residuo sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A99**

446

435

(0,51g, 78%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_6O_6S$ 510,17, hallada 511,2 (MH^+).

Ejemplo 9.77: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-carbamimidoil-6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A100)

Se disolvió éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (0,510 g, 0816 mmoles) en ácido acético glacial (20 mL) y se agregó zinc en polvo (1 g, 16,32 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 40 minutos. El crudo se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A100** (43 mg, 8,65%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_6O_5S$ 494,17, hallada 495,5 (MH^+).

Ejemplo 9.78: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A101)

Se obtuvo el Compuesto **A101** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido (35 mg, 24%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,15 (d, 6H), 1,66-1,73 (m, 5H), 1,87-2,02 (m, 6H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,66-3,89 (m, 6H), 4,19-4,21 (m, 1H), 4,85 (sept, 1H), 5,28-5,30 (m, 1H), 6.64-6.67 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}FN_4O_5$ 488,2, hallada 489.5 (MH^+).

Ejemplo 9.79: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A103)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (507 mg, 1,21 mmoles) y carbonato de potasio (1,62 g, 12 mmoles) en 4,5 mL de 2-metoxietanol se calentó en microondas durante 16,5 horas a 180°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A103** en forma de un sólido de color tostado (sal de

436

HCl, 103,5 mg, 17%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,15-1,17 (d, 6H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,28-3,37 (m, 5H), 3,64-3,70 (m, 4H), 4,43-4,46 (m, 2H), 4,74-4,79 (m, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6.92-6.94 (d, 1H), 7,70-7,73 (d, 1H), 8,16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_5$ 459.25, hallada 460,5 (MH^+).

Ejemplo 9.80: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-4-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A104)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (353 mg, 0,84 mmoles) y carbonato de potasio (1,1 g, 7,96 mmoles) en 4 mL de 2-metoxietanol se calentó en microondas durante 17 horas a 180°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A104** en forma de un sólido de color tostado (sal de HCl, 61,8 mg, 15%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,07-1,08 (d, 6H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,21-3,32 (m, 5H), 3,54-3,61 (m, 4H), 4,34-4,36 (m, 2H), 4,67-4,73 (m, 1H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_5$ 459.25, hallada 460,3 (MH^+).

Ejemplo 9.81: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flú r-4-(2-isopropoxi-etilsulfamoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A106)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-amino-3-flúor-N-(2-isopropoxi-etil)-bencensulfonamida (116 mg, 0,42 mmoles), 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,3 mmoles), acetato de paladio (3 mg, 0,017 mmoles), bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfano (7,1 mg, 0,034 mmoles), y *t*-butóxido de sodio (87 mg, 0,90 mmoles) en dioxano (2 mL) se calentó bajo irradiación de microondas durante 60 minutos a 150°C. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proveer el Compuesto **A106** en forma de un sólido de color castaño (50 mg, 22%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,04 (d, 6H), 1,19 (d, 6H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 5H), 3,05 (t, 2H), 3,30-

436

437

3,40 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 4,87 (h, 1H), 5,19-5,38 (m, 2H), 7,58 (t, 3H), 7,90-7,98 (s broad, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,35 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{36}FN_5O_6S$ 553,65, hallada 554,6 (MH^+).

Ejemplo 9.82: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-difluór-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A107)

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-carbamoil-2,5-difluór-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A108)

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2,5-difluór-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (sal de TFA, 181 mg, 0,332 mmoles), hidroxilamina (283,8 mg, 4,08 mmoles), y carbonato de potasio (283,9 mg, 2,05 mmoles en 6 mL de EtOH/H_2O (2:1 v/v) se agitó a 75°C durante 45 minutos. La mezcla cruda se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A107** en forma de un aceite (sal de TFA, 111 mg, 58%) y el Compuesto **A108** en forma de un aceite como un subproducto (sal de TFA, 74 mg, 40%). ^1H RMN de **A107** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,19-1,20 (d, J = 6.32 Hz, 6H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,61-3,63 (m, 2H), 4,75-4,82 (m, J = 6.32 Hz, 1H), 5,25-5,29 (m, J = 3,79 Hz, 1H), 7,64-7,68 (dd, J = 10,36, 6.32 Hz, 1H), 7,72-7,76 (dd, J = 11,62, 6.32 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). Masa exacta calculada para **A107**, $C_{21}H_{26}F_2N_6O_4$ 464,2, hallada 465,5 (MH^+) y para **A108**, $C_{21}H_{25}F_2N_5O_4$ 449.19. hallada 450,3 (MH^+).

Ejemplo 9.83: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-carbamimidoil-2,5-difluór-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A110)

Una mezcla del Compuesto **A107** (sal de TFA, 107,5 mg, 0,186 mmoles) y zinc en polvo (242,6 mg, 3,71 mmoles) en ácido acético (3 mL) se agitó a 75°C durante 45 minutos. La mezcla cruda se purificó por HPLC para proveer el Compuesto **A110** en forma de un sólido (sal de TFA, 97,4 mg, 93%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,24-1,26 (d, J = 6.32 Hz, 6H), 1,76-1,78 (m, 2H), 1,97-1,98

A38

(m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 4,89-4,96 (m, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,59-7,64 (dd, J = 10,61, 6.82 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,62-8,68 (m, 1H), 10,42 (s, 2H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}F_2N_8O_3$ 448,2, hallada 449.2 (MH^+).

Ejemplo 9.84: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-etoxi-etoxi)-2-flúor-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A111)

Se obtuvo el Compuesto **A111** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido de color castaño (52 mg, 55%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,61 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75-3,76 (m, 2H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,93 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 6.72 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9.41 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{33}FN_4O_5$ 476.2, hallada 477,4 (MH^+).

Ejemplo 9.85: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flú r-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A112)

El Compuesto **A112** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido de color naranja (71 mg, 49%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1,78-1,86 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,99-2,07 (m, 4H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,94 (sep, J = 6.1 Hz, 1H), 5,42-5,44 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 7,25 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,75 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}FN_4O_5$ 488,2, hallada 489.5 (MH^+).

Ejemplo 9.86: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílic (Compuesto A113)

439

El Compuesto **A113** se obtuvo de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido de color naranja (76 mg, 84%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,98 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,93 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7,35 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9.15 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}FN_4O_5$ 448,2, hallada 449.3 (MH^+).

Ejemplo 9.87: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A117)

El Compuesto **A117** se obtuvo de manera similar a la descripta en Ejemplo 9.71 en forma de un sólido blanco (11 mg, 11%). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{30}FN_5O_4$ 495,2, hallada 496,3 (MH^+).

Ejemplo 9.88: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[2-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-3-metil-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A118)

Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-3-metil-piridina.

Se agregó n-butil litio 1,6 M en hexanos (3,75 mL, 6,0 mmoles) y THF anhidro (5 mL) a un frasco secado con llama bajo atmósfera de nitrógeno. Esta solución se enfrió a -78°C, 2,4-dicloro-piridina y se agregó por goteo mientras se agitaba y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos después de lo cual se agregó ioduro de metilo (0,374 mL, 6,0 mmoles) por goteo a -78°C. Esta mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno después de lo cual se agregó AcOH glacial (0,114 mL, 2,0 mmoles) para proporcionar un pH de la mezcla de reacción (papel de pH) de 5-6. La mezcla de reacción se disolvió en Et_2O (100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (10 mL), y luego salmuera (10 mL), se secó con $MgSO_4$, y el solvente se evaporó al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía evaporativa usando hexanos:CH_2Cl_2 (50:50 v/v) a hexanos:CH_2Cl_2:EtOAc (50:47:3 v/v/v) para proporcionar 2,4-dicloro-3-metil-piridina en forma de un sólido blanco (589 mg, 72%). Se observó que la

2,4-dicloro-3-metil-piridina se sublimo rápidamente al vacío. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,15 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 2,50 (s, 3H). LRMS calculada para $C_6H_5Cl_2N$: 160,98, hallada: $(MH)^+$ 161,9.

Etapa 2: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(2-cloro-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

Ester isopropílico de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,496 mL, 2,90 mmoles) se disolvió en dimetilacetamida anhidra (DMA, 5 mL), se agregó NaH (dispersión en aceite al 60%, 116 mg, 2,90 mmoles) y esta mezcla se agitó a 23°C durante 45 minutos, y luego esta mezcla se agregó por goteo a 2,4-dicloro-3-metil-piridina, la cual se disolvió en DMA anhidro (4 mL). Esta mezcla se agitó a 23°C durante 2 horas y luego se calentó a 50°C durante 15 horas, después de lo cual la mezcla se diluyó con Et_2O (140 mL), se lavó con agua (14 mL), luego dos veces con salmuera (2 x 14 mL). La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, y el solvente se evaporó al vacío para proporcionar un aceite el cual se purificó por cromatografía evaporativa usando hexanos-EtOAc, 75:25, v/v, luego hexanos-EtOAc, 50:50, v/v, para proporcionar éster isopropílico de ácido 4-(2-cloro-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido (223 mg, 27%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,09 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,24 d, 6H). LRMS calculada para $C_{15}H_{21}ClN_2O_3$: 312,12, Hallada: $(MH)^+$ 313,4,

Etapa 3: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[2-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-3-metil-piridin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A118).

Se preparó la forma de base libre del Compuesto **A118** de manera similar a la descripta para el Ejemplo 9.64 con modificaciones, en los cuales se usó Pd_2dba_3, en lugar de $Pd(OAc)_2$, tolueno en lugar de dioxano, y la reacción se calentó durante 4 horas en vez de 2 horas. Además, no se efectuó ninguna elaboración y la mezcla de reacción se aplicó directamente a la cromatografía evaporativa usando hexanos:CH_2Cl_2:EtOAc (10:30:60, v/v/v) para obtener la forma de base libre del Compuesto **A118** en forma de un sólido (166 mg, 51%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,24 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1,86 (m, 2H), 2,00 (m, 2H),

441

2,05 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,75 (septet, J = 6.3 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 6.74 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 8,00 (d, J = 6.5 Hz, 1H). LRMS calculada para $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$: 465,17, hallada: 466.5 $(MH)^+$.

Ejemplo 9.89: Preparación de 1-[4-(1-Bencil-azetidin-3-iloxi)-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona (Compuesto A61).

El Compuesto **A61** se preparó de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.37 usando 1-bencil-azetidin-3-ol. Masa exacta calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_4S$ 453,15, hallada 489.6 (MH+).

Ejemplo 9.90: Preparación de éster isobutílico de ácido 4-[5-Acetil-6-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílic (Compuesto A60).

Una mezcla de 1-[4-(6-metansulfonil-piridin-3-ilamino)-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-5-il]-etanona (48 mg, 0,11 mmoles), cloroformiato de isobutilo (14,0 µL, 0,11 mmoles), y trietilamina (45 µL, 0,34 mmoles) en DMF (1,0 mL) se calentó bajo irradiación de microondas durante 3 minutos a 80°C. La mezcla cruda se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A60** en forma de un sólido blanco (35 mg, 65%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,97 (d, 6H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 5H), 5,59 (h, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,49-8,57 (m, 2H), 8,92 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}N_5O_6S$ 491,18, hallada 492,3 (MH+).

Ejemplo 9.91: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-metil-6-(4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A102).

Una solución de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (223 mg, 0,53 mmoles) en 4,5 mL de morfolina hizo reaccionar por irradiación de microondas a 180°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A102** en forma de un sólido blanco (200 mg, 74%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,16-1,18 (d, 6H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H),

443

442

2,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,61-3,69 (m, 6H), 3,78-3,80 (m, 4H), 4,77-4,82 (m, 1H), 5,28-5,35 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{34}N_6O_4$ 470,26, hallada 471,4 (MH+).

Ejemplo 9.92: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-metil-6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A91).

Una solución de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (613 mg, 1,46 mmoles) en 15 mL de morfolina se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 180°C durante 14 horas. La mezcla se concentró y purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **A91** en forma de un sólido blanco (427 mg, 58%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,03-1,05 (d, 6H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 6H), 3,65-3,67 (m, 4H), 4,65-4,70 (m, 1H), 5,20-5,25 (m, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 7,68-7,71 (d, 1H), 8,07 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{34}N_6O_4$ 470,26, hallada 471,3 (MH+).

Ejemplo 9.93: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-amin -6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílic (Compuesto A120).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (197 mg, 0,3 mmol), Zn en polvo (2,4 mmoles, 8 eq) y 1 mL de una solución de NH_2Cl saturado en 2 mL THF y 2 mL de H_2O se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. El Zn en polvo se separó por filtración por celite y se lavó con acetato de etilo. El crudo se purificó por cromatografía en columna (Hexano/Acetato de etilo = 1/2, Rf = 0,44) para proporcionar el Compuesto **A120** en forma de un aceite amarillo (100 mg, 71%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,19 (d, 6H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 4,77 (sep, 1H), 5,28-5,29 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,41 (sb, NH). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}FN_5O_5S$ 467,2, hallada 468,5 (MH^+).

443

Ejemplo 9.94: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona (Compuesto A114).

Procedimiento General para la Formación de Amida

Se disolvió HBTU (1,2 eq, 24 mg) en DMF (0,5 mL), y se agregó ácido butírico (1,2 eq, 5,8 µL) seguido de diisopropil etil amina (2,2eq, 20,3 µL). Después de aproximadamente 3 minutos se agregó (2-flúor-4-metansulfonil-fenil)-[5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina (0,053 mmoles), y se agito a temperatura ambiente durante la noche. Las reacciones se filtraron a través de una jeringa de filtro de 0,1 µm y se purificaron por LCMS preparativa. Las fracciones se congelaron y liofilizaron hasta un producto sólido. Masa exacta: 450,2, hallada: 451,3 (MH^+).

Ejemplo 9.95: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona (Compuesto A115).

Se preparó el Compuesto **A115** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94. Masa Exacta: 464,2, hallada: 465,4 (MH^+).

Ejemplo 9.96: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona (Compuesto A116).

Se preparó el Compuesto **A116** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.94. Masa Exacta: 464,2, hallada: 465,6 (MH^+).

Ejemplo 9.97: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-Metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto A105).

Se obtuvo el Compuesto **A105** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido (Sal de TFA, 222,5 mg, 16%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,23-1,25 (d, J = 6.32 Hz, 6H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,95-2,00 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 4H), 4,14-4,16 (m, 2H), 4,87-4,96 (sep, J = 6.32 Hz, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 6.79-6.84 (dd, J = 11,62, 7,58 Hz, 1H), 7,50-7,55 (dd, J = 11,62, 7,58 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,56 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}F_2N_4O_5$ 480,22, hallada 481,3 (MH^+).

EJEMPLO 10

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Ejemplo 10.1: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B1).

Procedimiento General para la Adición de Amina a pirimidina: (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metansulfonil-fenil)-amina (132 mg, 0,4 mmoles), éster terc-butílico de ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (0,4 mmoles,1eq) y K_2CO_3 (0,4 mmoles,1eq) se disolvieron en DMF, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. El producto final precipitó con agua para proporcionar el Compuesto **B1** en forma de un sólido de color amarillo (152 mg, 77%). ^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$) δ (ppm): 10,8 (s, 1H), 9.18 (d,1H), 8,17 (s,1H), 7,90 (d, 2H), 7,85 (d,2H), 4,39-4,32 (m,1H), 4,02 (m,2H), 3,01 (s,3H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,00 (m,2H), 1,57-1,50 (m,2H), 1,46 (s, 9H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}N_6O_6S$ 492,18, LCMS (ESI) m/z 493,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.2: Preparación de N-(4-metansulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidina-4,6-diamina (Compuesto B2).

Procedimiento de Desprotección General: Una mezcla de Compuesto B1 y HCl 4M en dioxano se agitó a 40°C durante la noche y se concentró. El exceso de HCl se evaporó con alcohol isopropílico y proporcionó el Compuesto **B2** en forma de un sólido amarillo (261 mg, 97%). ^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$) δ (ppm): 10,9 (s, 1H), 8,96 (d,2H), 8,17 (s,1H), 7,84 (d, 4H), 4,40-4,37 (m,1H), 3,25-3,22 (m,2H), 3,16 (s,3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,04-2,01 (m,2H), 1,88-1,78 (m,2H). Masa exacta calculada para $C_{16}H_{20}N_6O_4S$ 392,13, LCMS (ESI) m/z 393,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.3: Preparación de 1-[4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il]-etanona (Compuesto B3).

Preparación de Acetilación: La mezcla de **B2** y cloruro de acetilo se agitó a 180°C durante 2 horas en un microondas para proporcionar el Compuesto **B3**

445

en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 18%). ^{1}H (400MHz $CDCl_3$) δ (ppm): 9.06 (d, 1H), 8,07 (s,1H), 7,78 (d, 2H), 7,70 (d, 2H),4,42-4,37 (m,1H), 4,35-4,30 (m,1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,19-3,13 (m,1H), 2,89 (s, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,04 (s,3H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,46-1,37 (m,2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}N_6O_5S$ 434,14, LCMS (ESI) m/z 435,4 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 10.4: Preparación de 1-{4-[6-(4-metansulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona (Compuesto B4).

Se preparó el Compuesto **B4** de manera similar a la descripta anteriormente como un sólido amarillo (7 mg, 11%). ^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$) δ (ppm): 9.16 (d, 1H), 8,17 (s,1H), 7,89 (d, 2H), 7,82 (d, 2 H), 4,48-4,42 (m,1H), 4,35-4,32 (m,2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 3,00 (s,3H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,24 (s,9H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}N_6O_5S$ 476.18, LCMS (ESI) m/z 477,3 ($M+H^+$, 100%).

éster terc-butílico de ácido 4-({[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto B5).

Se preparó el Compuesto **B5** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 10.1 en forma de un sólido (24 mg, 23%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{38}FN_5O_4S$ 535,2, hallada 536.4 (MH+).

EJEMPLO 11

Síntesis de compuestos de la presente invención

Ejemplo 11.1: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C3).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto **C130**, 500 mg, 1,07 mmoles), morfolina (121 mg, 1,39 mmoles), acetato de paladio (3 mg, 0,011 mmoles), bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfano (4 mg, 0,012 mmoles) y *t*-butóxido de sodio (257 mg, 2,14 mmoles) en dioxano (3 mL) se calentó bajo irradiación de

446

microondas a 150°C durante 1 hora. La mezcla cruda se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C3** en forma de un aceite amarillo (235 mg, 46%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H) , 2,20 (s, 3H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,49-3,51 (m, 4H), 3,73-3,78 (m, 2H), 4,08-4,10 (m, 2H), 4,95 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 5,35-5,37 (m, 1H), 7,25 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_4O_5$ 474,2, hallada 475,4 (MH^+).

Ejemplo 11.2: Preparación de (6-Amino-piridin-3-il)-[4-[6-(2-flú r-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il]-metanona (Compuesto C5).

ácido 6-amino-nicotínico (21,5 mg, 0,155 mmoles), HATU (59 mg, 0,155 mmoles) y trietilamina (0,05 mL, 0,359 mmoles) se mezclaron en DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó 4-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C5** en forma de un sólido amarillo (67 mg, 90,7%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,88-1,87 (m, 2H), 1,99-2,01 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,58-3,60 (m, 2H), 3,77-3,78 (m, 2H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6.78-6.82 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,87-7,96 (m, 2H), 8,14 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{24}FN_5O_5S$ 501,15, hallada 502,4 (MH^+).

Ejemplo 11.3: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Etil-6-(2-flú r-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C6).

Etapa 1: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-Etil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

A una solución de éster isopropílico de ácido 4,6-dicloro-5-Etil-pirimidina (1 g, 5,65 mmoles) y 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1,05 g, 5,65 mmoles) en THF seco bajo nitrógeno a 0°C, se agregó por goteo *terc*-butóxido de potasio (solución 1M en THF, 6,78 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (3x).

446

447

La capa orgánica se lavó con agua, con NH_4Cl saturado y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio y concentración al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC para proporcionar éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-Etil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (0,74 g, 39,8%) en forma de un sólido incoloro. Masa exacta calculada para $C_{15}H_{22}ClN_3O_3$ 327,13, hallada 328,2 (MH^+).

Etapa 2: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-etil-6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C6).

éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-etil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (50 mg, 0,152 mmoles), 2-flúor-4-metansulfonil-fenol (43,5 mg, 0,228 mmoles) e hidruro de sodio (dispersión al 60% dispersión en aceite mineral, 7,28 mg, 0,182 mmoles) se disolvieron en DMSO (2 mL) y la mezcla se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 150°C. El crudo se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C6** (20,3 mg, 27,6%) en forma de un polvo blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,13 (t, J=7,33 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6.32 Hz, 6H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,89-1,94 (d, 2H), 2,64 (q, J= 7,33 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 4,85-4,88 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$ 481,17, hallada 482,4 (MH^+).

Ejemplo 11.4: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-isopropoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C10).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (60 mg, 0,143 mmoles), acetato de paladio (12 mg, 0,05 mmoles), 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo [3,3,3] undecano (5 mL, 0,015 mmoles), 2-isopropoxi-etilamina (35 µL, 0,28 mmoles), y terc-butóxido de sodio en 1,5 mL de dioxano se calentaron bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 120°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C10** en forma de un sólido de color tostado (sal de TFA, 44,1 mg, 51%). ^1H RMN (MeOH-d_4 ,400 MHz) δ 1,01-1,03

449

(d, 6H), 1,09-1,11 (d, 6H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,46-3,63 (m, 7H), 4,70-4,75 (m, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 6.82-6.85 (d, 1H), 7,60-7,62 (d, 1H), 8,01 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{37}N_5O_5$ 487,28, hallada 488,6 (MH^+).

Ejemplo 11.5: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C12).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (835 mg, 1,98 mmoles) y carbonato de potasio (305 mg, 2,2 mmoles) en 3 mL de 2-mercapto-etanol se agitó en un microondas a 80°C. Después de 17 horas, se siguió agitando la mezcla a 100°C durante 30 minutos y luego a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se purificó por HPLC y por cromatografía en columna (hexano/AcOEt) para proporcionar el Compuesto C12 en forma de un sólido blanco (16.4 mg, 2%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,07-1,09 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,23-3,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 2H),3,91-3,94 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 8,12 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}N_4O_5S$ 462,19. hallada 463,3 (MH^+).

Ejemplo 11.6: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-metil-6-(2-metil-6-pentil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C15).

A una solución de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (75,1 mg, 0,140 mmoles) y acetilacetonato de hierro (III) (3,1 mg, 0,0088 mmoles) en 1 mL de THF y 0,1 mL NMP, se agregó una solución de bromuro de pentilmagnesio 2M en éter dietílico (135 µl, 0,275 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto C15 en forma de un aceite (sal de TFA, 1,8 mg, 2%). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{36}N_4O_4$ 456.27, hallada 457,4 (MH^+).

449

Ejemplo 11.7: Preparación de 1-{4-[6-(2-flú r-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona (Compuesto C93).

Se disolvieron en DMF (1 mL) sal de clorhidrato de 4-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (42 mg, 0,1 mmol), 1-bromo-butan-2-ona (0,1 mmol, 1eq), y trietilamina (0,2 mmoles, 2eq) se disolvieron en DMF (1 mL) y luego se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se filtró y luego se purificó a través de LCMS preparativa 5-95% para proporcionar el Compuesto **C93** en forma de un aceite (39,6 mg, 88 %). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{28}FN_3O_5S$ 451,2, hallada 452,3 (MH^+).

Ejemplo 11.8: Preparación de 4-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(2-piridin-3-il-Etil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina (Compuesto C18).

Una mezcla de 4-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (100 mg, 0,24 mmoles), éster 2-piridin-3-il-etílico de ácido toluen-4-sulfónico (133 mg, 0,48 mmoles), y trietilamina (167 µL, 1,2 mmoles) en DMF (2 mL) se calentó bajo irradiación de microondas durante 60 minutos a 150°C. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C18** en forma de un aceite (15 mg, 13%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 2,15 (s, 3H), 2,18-2,38 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,07-3,22 (m, 2H), 3,29-3,43 (m, 4H), 3,44-3,65 (m, 2H), 5,43-5,51 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,67-7,79 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,91 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{27}FN_4O_4S$ 486.56, hallada 487,4 (MH^+).

Ejemplo 11.9: Preparación de 2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetoxi-fenil)-etanona (Compuesto C21).

Se preparó el Compuesto **C21** usando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 11.7 y se purificó por HPLC preparativa. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,22 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,99 (d, 2H),

8,22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{25}F_4N_3O_6S$ 583,14, hallada 584,3 (MH^+).

Ejemplo 11.10: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etansulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C24).

A solución de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (8,8 mg, 0,0185 mmol) en 1 mL de cloruro de metileno se enfrió en un baño de hielo y se le agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (9,4 mg, 0,038 mmol). Después de agitar durante una hora en un baño de hielo, la mezcla se apagó con una solución acuosa de bicarbonato y se purificó para HPLC para proporcionar el Compuesto C24 en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 7,6 mg, 66%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,22-1,23 (d, 6H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,35-4,45 (m, 2H), 3,64-3,66 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 3,70-3,76 (m, 4H), 4,82-4,88 (m, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,72-7,75 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{32}N_4O_6S$ 508,20, hallada 509,4 (MH^+).

Ejemplo 11.11: Preparación de 4-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina (Compuesto C27).

Etapa 1: Preparación de *N*-hidroxi-isobutiramidina.

Una solución de isobutironitrilo (276 g, 4,0 moles) en EtOH (2,0 L) se combinó con hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 1,1 L, 16 moles), y se reflujó durante 5 h. El solvente se extrajo luego al vacío, y el agua residual se extrajo azeotrópicamente con tolueno. El residuo se recogió luego en CH_2Cl_2, se secó sobre $MgSO_4$, y el solvente de extrajo para proporcionar un sólido blanco (402 g, rendimiento de 98%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,94 (br s, 1 H), 4,55 (br s, 2 H), 2,47 (m, 1 H), 1,20 (d, 6 H, *J* = 7,1 Hz).

Etapa 2: Preparación de 1-ciano-4-hidroxipiperidina.

:451

Un frasco de tres cuellos, de 5 litros, se equipó con agitador mecánico, condensador de reflujo y un embudo de adición para polvo. Se agregó bicarbonato de sodio (840 g, 10 mmoles) a través del embudo para polvo mientras se agitaba y luego se agregó gradualmente agua (ca. 300-400 mL) mientras se agitaba vigorosamente para formar una suspensión espesa, uniforme. Luego se colocó el frasco en un baño de hielo, y se agregó una solución de 4-hidroxipiperidina (506 g, 5,00 moles) en CH_2Cl_2 (1,0 L) y el contenido se mezcló vigorosamente mientras se enfriaba. Se agregó una solución de bromuro de cianógeno (640 g, 6,0 moles) en CH_2Cl_2 (600 mL) por goteo en 2 horas, y se continuó la agitación durante 30 minutos adicionales. El baño de hielo se extrajo y se reemplazó la agitación mecánica por un agitador magnético, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El frasco se colocó nuevamente bajo agitación mecánica, y se agregó carbonato de sodio (100 g) para asegurar una completa neutralización. Se agregó $MgSO_4$ (500 g) y se continuó la agitación vigorosa durante 15 minutos. La suspensión resultante se filtró, se enjuagó con CH_2Cl_2 (2,0 L). Se obtuvo un aceite viscoso, de color ámbar claro que se obtuvo por remoción del solvente, lo cual proporcionó 1-ciano-4-hidroxipiperidina (574 g, 91% de rendimiento. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 3,80 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,70 (br s, 1 H), 1,62 (m, 2 H), MS *m/z* 212,1 (M^+).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ol.

En una variación del método descripto por Yarovenko *et al*, (Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. **1991**, *40*, 1924), $ZnCl_2$ (1 N en éter, 120 mL, 120 mmoles) se agregó por goteo durante 15 minutos a una solución magnéticamente agitada de *N*-hidroxi-isobutiramidina (12,2 g, 120 mmoles) y 4-hidroxi-piperidin-1-carbonitrilo (12,6 g, 100 mmoles) en acetato de etilo (500 mL). Se formó inmediatamente un precipitado por adición y en un punto se inmovilizó la barra agitadora en la matriz, lo cual requirió agitar manualmente la reacción durante todo el resto de la adición. Después de reposo durante 15 minutos, se decantó el sobrenadante y se filtró, y el residuo se enjuagó dos veces con éter proporcionando precipitado blanco duro que se recogió por filtración. Este material se recogió en HCl concentrado (50 mL), se diluyó a 4 N con EtOH (100

452

mL), y se reflujó durante 1 hora. Mediante enfriamiento se extrajo un precipitado blanco por filtración, y luego el filtrado se redujo a 50 mL y se diluyó con 100 mL de agua. Se agregó Na_2CO_3 sólido hasta que la mezcla fue básica, se agregó CH_2Cl_2 y la mezcla resultante se filtró y se enjuagó con CH_2Cl_2. Se separó el extracto orgánico, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se extrajo para proporcionar un aceite viscoso de color ámbar como 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ol (15,0 g, rendimiento 71%): ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 3,95 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,34 (br s, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,28 (d, 6 H, *J* = 7,1 Hz), MS *m/z* 212,3 (M^+).

Etapa 4: Preparación de 4-cloro-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina.

A una solución de 1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ol (3,65 g, 17 mmoles) y 4,6-dicloro-5-metil pirimidina (2,83 g, 17 mmoles) en THF (70 mL), se agregó por goteo *t*-butóxido de potasio 1M en THF (16 mL, 16 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3:1 v/v) para proporcionar la 4-cloro-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina en forma de un sólido (4,15 g, 71%). Masa exacta calculada para $C_{15}H_{20}ClN_5O_2$ 337,13, hallada 338,2 (MH^+).

Etapa 5: Preparación de 4-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina (Compuesto C27).

Una mezcla de 4-cloro-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina (756 mg, 2,24 mmoles), 2-flúor-4-metansulfonil-fenol (635 mg, 3,33 mmoles) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral (232 mg, 5,81 mmoles) en DMAA (30 mL) se dividió en dos frascos de 20 mL para microonda y se calentó por irradiación de microonda a 150°C durante 1 hora. La mezcla cruda se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C27** en forma de un sólido (sal de TFA, 75,5 mg, 5,6%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28-1,31 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 2H), 5,42-5,46 (m, 1H),

453

7,41-7,44 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H) 8,21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}FN_5O_5S$ 491,16, hallada 492,3 (MH^+).

Ejemplo 11.12: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C31).

Se obtuvo el Compuesto **C31** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 11.36 en forma de un sólido (39 mg, 24%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1120 (d, 6H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,19-3,26 (m, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,44-3,56 (m, 4H), 3,64-3,73 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 5,30 (h, 1H), 7,02-7,16 (m, 3H), 8,03 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_4O_6$ 490,52, hallada 491,4 (MH^+).

Ejemplo 11.13: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(5-iodo-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C34).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,02 g, 3,25 mmoles), 2-hidroxi-5-iodopiridina y carbonato de potasio (903 mg, 6,53 mmoles) en 15 mL DMF se calentaron bajo irradiación de microonda durante 1 hora a 150°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C34** (sal de TFA, 177 mg, 9%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN ($CDCl_3$,400 MHz) δ 1,24-1,25 (d, 6H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 8,04-8,07 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,51-8,52 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{23}IN_4O_4$ 498,08, hallada 499,2 (MH^+).

Ejemplo 11.14: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[N-(2-isopropoxi-etil)-carbamimidoil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C36) y éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-carbamoil-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C139).

457

Etapa 1: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-fenilsulfanilcarbonimidoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico.

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-ciano-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (sal de TFA, 109 mg, 0,21 mmol) y tiofenol (27 µl, 0,21 mmol) en Et_2O (1 mL) se agitó en un baño de hielo bajo atmósfera de HBr durante 30 minutos. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. Masa exacta calculada para $C_{27}H_{29}FN_4O_4S$ 524,19, hallada 525,3 (MH^+).

Etapa 2: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-[2-flúor-4-[N-(2-isopropoxi-etil)-carbamimidoil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C36) y éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-carbamoil-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílic (Compuesto C139).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-fenilsulfanilcarbonimidoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (108,4 mg, 0,21 mmol) y éter 2-aminoetil isopropílico (101 µl, 0,83 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó éter 2-aminoetil isopropílico adicional (2 mL, 16,3 mmoles) y la mezcla se agitó bajo 70°C durante 10 minutos. La mezcla cruda se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C36** en forma de un sólido (sal de TFA, 19,6 mg, 15%) y el Compuesto **C139** sólido como un subproducto (sal de TFA, 23,7 mg, 21%). Compuesto **C36**: ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,13-1,20 (m, 6H), 1,26-1,27 (d, 6H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,98-1,99 (m, 2H), 2,19-2,20 (d, 3H), 2,82 (s, 5H), 3,39-3,46 (m, 3H), 3,68-3,79 (m, 4H), 4,92-4,95 (m, 1H), 5,34-5,35 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,68-7,71 (t, 1H), 8,13-8,19 (d, 1H). Masa exacta calculada para el Compuesto **C36**, $C_{26}H_{36}FN_5O_5$ 517,27, hallada 518,5 (MH^+) y para el Compuesto **C139**, masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_5$ 432,18, hallada 433,1 (MH^+).

Ejemplo 11.15: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-carboxi-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C38).

455

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (300 mg, 0,96 mmol), ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico (150 mg, 0,96 mmol) y carbonato de potasio (160 mg, 1,15 mmoles) en DMSO se calentó bajo microonda durante 4 horas a 160°C. La mezcla se purificó a través de HPLC para proporcionar el Compuesto **C38** (200 mg, 48%) en forma de un sólido y el Compuesto **C9** como subproducto. Compuesto **C38**: ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,15 (d, 6H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 4,72-4,78 (m, 1H), 5,25-5,28 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,02 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_6$ 433,2, hallada 434,3 (MH+). Compuesto **C9**: Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}FN_3O_4$ 389,2, hallada 390,3 (MH+).

Ejemplo 11.16: Preparación de 4-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina (Compuesto C40).

Una mezcla de 4-cloro-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina (1,51 g, 4,46 mmoles), carbonato de potasio (1,25 g, 9,03 mmoles) y 4-bromo-2-fluorfenol (1,11 g, 5,82 mmoles) en 15 mL de DMF se calentó durante 1 hora a 150°C. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3:1 v/v) para proporcionar el Compuesto **C40** en forma de un aceite (1,05 g, 48%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20-1,22 (d, 6H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 5,31-5,36 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 8,13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{23}BrFN_5O_3$ 491,1, hallada 492,4 (MH^+).

Ejemplo 11.17: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(5-metansulfonil-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílic (Compuesto C42).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(5-iodo-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (sal de TFA, 35,1 mg, 0,07 mmol), metansulfinato de sodio (21,4 mg, 0,21 mmol), un complejo de trifluormetansulfonato de cobre (II) y benceno (3,5 mg, 0,007 mmol) y *N*,*N*'-dimetil-

456

etano-1,2-diamina en 1,5 mL de DMSO se calentaron bajo irradiación de microonda durante 30 minutos a 160°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C42** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 11,5 mg, 30%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,21-1,22 (d, 6H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 3,35-4,42 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 2H), 4,80-4,86 (m, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 7,32-7,4 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,35-8,37 (dd, 1H), 8,69 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{26}N_4O_6S$ 450,16, hallada 451,4 (MH^+).

Ejemplo 11.18: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C43).

A una solución de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (sal de TFA, 87 mg, 0,152 mmol) en cloruro de metileno, se le agregó ioduro de trimetilsililo (300 µl, 1,5 mmoles). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente la mezcla se apagó con metanol y se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C43** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 40,6 mg, 48%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,22-1,23 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,52-3,55 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 4H), 4,84-4,88 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 6,93-6,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,70-7,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{31}N_5O_5$ 445,23, hallada 446,3 (MH^+).

Ejemplo 11.19: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-ciclopropil-6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C44).

Etapa 1: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-ciclopropil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

A una solución de 4,6-dicloro-5-ciclopropil-pirimidina (700 mg, 3,70 mmoles) y éster isopropílico de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (636,6 mg, 3,70 mmoles) en THF seco bajo nitrógeno a 0°C, se agregó por goteo ter-butóxido de potasio (solución 1M en THF, 4,45 mL). La reacción se agitó a temperatura

457

ambiente durante 30 minutos. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se lavó con agua, con NH_4Cl saturada y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio y concentración al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía evaporativa (0-20% de EtOAc/Hexanos) para éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-ciclopropil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (0,927 g, 73,7%) en forma de un aceite incoloro. Masa exacta calculada para $C_{16}H_{22}ClN_3O_3$ 339,13, hallada 340,3 (MH^+).

Etapa 2: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-ciclopropil-6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C44).

Éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-ciclopropil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,588 mmol), 2-flúor-4-metansulfonil-fenol (168 mg, 0,883 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 53 mg, 1,325 mmoles) se disolvieron en DMSO (2 mL) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego la mezcla se calentó por irradiación en microonda durante 1 hora a 150°C. El producto crudo se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C44** (51 mg, 14,3%) en forma de un aceite. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,90-0,97 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,23-1,27 (d, J=6,06 Hz, 6H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,63-3,72 (m, 2H), 4,87-4,98 (m, 1H), 5,32-5,39 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{28}FN_3O_6S$ 493,17, hallada 494,5 (MH^+).

Ejemplo 11.20: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metansulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C46).

Usando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 11.4 para la preparación del Compuesto **C10**, se obtuvo el Compuesto **C46** en forma de un sólido de color tostado (sal de TFA, 27,0 mg, 30%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,05-1,06 (d, 6H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,29-3,37 (m, 2H), 3,43-3,46 (t, 2H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,86-

458

3,89 (t,.2H), 4,78-4,82 (m, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 6,90-6,92 (d, 1H), 7,72-7,74 (d, 1H), 8,07 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_6S$ 507,22, hallada 508,6 (MH^+).

Ejemplo 11.21: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-hexan-1-ona (Compuesto C121).

4-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (42 mg, 0,1 mmol), ácido 5-metil-hexanoico (0,12 mmol, 1,2 eq), HATU (0,12 mmol, 1,2 eq), y trietilamina (0,2 mmol, 2 eq) se disolvieron en DMF (1 mL), y luego se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto crudo se filtró y luego se purificó a través de LCMS preparativa 5-95% para proporcionar el Compuesto **C121** en forma de un polvo blanco (28,2 mg, 57 %). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}FN_3O_5S$ 493,2, hallada LCMS (ESI) m/z 494,5 (MH^+).

Ejemplo 11.22: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C56).

A una solución del Compuesto **C12** (15mg, 0,0324 mmoles) en 1 mL THF, se agregó una dispersión de hidruro de sodio (8 mg, 0,2 mmoles). Después de 10 minutos, se agregó ioduro de metilo (20 µl, 0,32 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano) para proporcionar el Compuesto **C56** en forma de un sólido blanco (10,1 mg, 65%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) . 1,25-1,27 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 7H),. 3,65-3,68 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,32-5,36 (m, 1H), 7,07-7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{32}N_4O_5S$ 476.21, hallada 477,4 (MH^+).

Ejemplo 11.23: Preparación de 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto C60).

459

Se preparó el Compuesto **C60** usando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 11.7 y se obtuvo en forma de un aceite (35,9 mg, 64%). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{30}FN_3O_7S$ 559.2, hallada LCMS (ESI) m/z 560,4 (MH^+).

Ejemplo 11.24: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C65).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,03 g, 3,27 mmoles), 6-cloro-2-metil-piridin-3-ol (470 mg, 3,27 mmoles), y carbonato de potasio (903 mg, 6,53 mmoles) en 15 mL DMF se calentaron en un microondas durante 1 hora a 150°C. La mezcla se purificó para proporcionar el Compuesto **C65** en forma de un sólido blanco (0,975 g, 71%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,92-.94 (d, 6H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 7,21-7,23 (d, 1H), 7,36-7,38 (d, 1H), 8,19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}ClN_4O_4$ 420,16, hallada 421,3 (MH^+).

Ejemplo 11.25: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona (Compuesto C78).

Se preparó el Compuesto **C78** usando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 11.7 y se obtuvo en forma de un aceite (26 mg, 54%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}FN_3O_5S$ 479.2, hallada LCMS (ESI) m/z 480,4 (MH^+).

Ejemplo 11.26: Preparación de 2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona (Compuesto C22).

Se preparó el Compuesto **C22** usando un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 11.7 y se purificó por HPLC preparativa. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ 2,24 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,61 (m, 1H),

460

7,82 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,67 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}FN_4O_5S$ 500,15, hallada 501,3 (MH^+).

Ejemplo 11.27: Preparación de 2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fen xi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-flúor-fenil)-etanona (Compuesto C16).

Se preparó el Compuesto **C16** usando procedimiento similar al descripto en el Ejemplo 11.7 y se purificó por HPLC preparativa. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ 2,31 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 5,59 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,22 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{25}F_2N_3O_5S$ 517,15, hallada 518,3 (MH^+).

Ejemplo 11.28: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C101).

Se obtuvo el Compuesto **C101** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 11.36 en forma de un sólido (30 mg, 20%). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,08 (d, 6H), 1,21 (d, 6H), 1,62-1,73 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 3,31-3,41 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 2H), 4,80 (h, 1H), 5,33 (h, 1H),7,13 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 8,17 (t, 1H), 8,26 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{37}FN_4O_6$ 532,60, hallada 533,4 (MH^+).

Ejemplo 11.29: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flú r-4-(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C113).

Se obtuvo el Compuesto **C113** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 11.36 en forma de un sólido (25 mg, 83%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,03 (d, 6H), 1,12 (d, 6H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,74-4,76 (m, 1H), 5,24-5,27 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,56-7,59 (m, 2H), 8,00 (s, 1H),

8,43 (t, 1H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{35}FN_4O_6$ 518,2, hallada 519.5 (MH^+).

Ejemplo 11.30: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona (Compuesto C115).

Se preparó el Compuesto **C115** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 11.21 y se obtuvo en forma de un polvo blanco (27,1 mg, 60%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}FN_3O_5S$ 451,2, hallada 452,2 (MH^+).

Ejemplo 11.31: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona (Compuesto C116).

Se preparó el Compuesto **C116** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 11.21 y se obtuvo en forma de un polvo blanco (29,9 mg, 64%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$ 465,2, hallada 466.4 (MH^+).

Ejemplo 11.32: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,4-difluór-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C117).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 3,19 mmoles), 2,4-difluór-fenol (585 mg, 4,5 mmoles), y carbonato de potasio (882 mg, 6,38 mmoles) en DMF (11 mL) se calentó bajo irradiación de microondas durante 80 minutos a 150°C. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C117** en forma de un sólido beige (890 mg, 69%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19 (d, 6H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7,09 (q, 1H), 7,19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_4$ 407,41, hallada 408,3 (MH^+).

Ejemplo 11.33: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona (Compuesto C119).

462

Se obtuvo el Compuesto **C119** de manera similar a la descripta en Ejemplo 11.21 en forma de un polvo blanco (28,5 mg, 61%). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$ 465,2, hallada 466.4 (MH^+).

Ejemplo 11.34: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona (Compuesto C120).

Se obtuvo el Compuesto **C120** se obtuvo de manera similar a la descripta en Ejemplo 11.21 en forma de un aceite (33,3 mg, 69%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{30}FN_3O_5S$ 479,2, hallada LCMS (ESI) m/z 480,4 (MH^+).

Ejemplo 11.35: Preparación de ácido 4-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-butírico (Compuesto C51).

Se obtuvo el Compuesto **C51** de manera similar a la descripta en Ejemplo 11.21 en forma de un polvo blanco (11,9 mg, 25%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_7S$ 481,1, hallada LCMS (ESI) m/z 482,2 (MH^+).

Ejemplo 11.36: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carb xílico (Compuesto C122).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-carboxi-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (150 mg, 0,346 mmoles), 2-metoxi-etilamina (31 mg, 0,41 mmoles), HATU (157 mg, 0,42 mmoles) y tritil amina (70 mg, 0,7 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó a través de HPLC para proporcionar el Compuesto **C122** (115 mg, 68%) en forma de un sólido. ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,22 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,71-3,74 (m, 2H), 4,81-4,84 (m, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66-7,69 (m, 2H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_4O_8$ 490,2, hallada 491,4 (MH^+).

463

Ejemplo 11.37: Preparación de éster isopropílico de ácid 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il xi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C127).

Etapa 1: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico.

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,0098 g, 3,2 mmoles), carbonato de potasio (889,5 mg, 6,43 mmoles), y 4-bromo-2-fluorfenol (458 µl, 4,18 mmoles) en 15 mL DMF se calentó en microondas durante 1 hora a 150°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color tostado como sal de TFA (Compuesto **C130**, 741 mg, 39%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}BrFN_3O_4$ 467,09. hallada 468,3 (MH^+).

Etapa 2: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flu ro-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C127).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-flúor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (741 mg, 1,27 mmoles), metansulfinato de sodio (288,4 mg, 2,82 mmoles), *N,N'*-dimetil-etilen diamina (28 mg, 0,317 mmoles) y un complejo de trifluormetano de cobre (I) y bencensulfonato (95,6 mg, 0,190 mmoles) en 10 mL DMSO se calentó en microondas durante 30 minutos a 160°C. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C127** en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 327,1 mg, 44%). ^1H RMN (CD_3CN-d_3, 400 MHz) δ 1,21-1,23 (d, J = 6.32 Hz, 6H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,93-1,95 (m, 2H), 2,184 (s, 3H), 3,125 (s, 3H), 3,359-3,441 (m, 2H), 3,650-3,734 (m, 2H), 4,84 (hept, J = 6,32 Hz, 1H), 5,313-5,380 (m, 1H), 7,470-7,526 (m, 1H), 7,781-7,846 (m, 2H) 8,158 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$ 467,15, hallada 468,4 (MH^+).

Ejemplo 11.38: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(Metoxi-metil-carbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto C132).

465

464

Se obtuvo el Compuesto **C132** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 11.36 en forma de un aceite (40 mg, 85%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, J = 6.32 Hz, 6H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 4,93 (hept, J = 6.32 Hz, 1H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_4O_6$ 476.2, hallada 477,3 (MH^+).

Ejemplo 11.39: Preparación de 1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-Metoxi-propan-1-ona (Compuesto C133).

Se preparó el Compuesto **C132** de manera similar a la descripta en el Ejemplo 11.21 y se obtuvo en forma de un polvo blanco (30,5 mg, 65%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$ 467,1, hallada LCMS (ESI) m/z 468,2 (MH^+).

Ejemplo 11.40: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C134).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto **C130**, 1,14 g, 2,4 mmoles), cianuro de zinc (290 mg, 2,42 mmoles), y tetrakistrifenilfosfinapaladio (0) (281 mg, 0.24 mmol) en DMF (15 mL) se purgó con Argón y se calentó bajo irradiación de microondas a 180°C durante 8 min. La mezcla crudo se purificó por HPLC para proveer el Compuesto **C134** en forma de un sólido (sal de TFA, 318 mg, 27%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27-1,28 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 4,94-4,97 (m, J = 6,32 Hz, 1H), 5,35-5,36 (m, J =3,79 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{23}FN_4O_4$ 414,17, hallada 415,4 (MH^+).

Ejemplo 11.41: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-(5-Aminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C135).

En un frasco de fondo redondo de 100mL provisto de un condensador y de una entrada de N_2 se colocó una barra agitadora, éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (1g, 2 mmoles), $ZnCl_2$ (30mg, 0,2 mmol), 1,3-diamino-propan-2-ol (180mg, 2 mmoles), y clorobenceno (20mL). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con H_2O. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto **C135**. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1,25 (d, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 4,48 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,52 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_6O_6S$ 550,20, hallada 551,3 (MH^+).

Ejemplo 11.42: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C136).

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11.4 para la preparación del Compuesto **C10**, se obtuvo un Compuesto **C136** en forma de un sólido de color tostado (sal de TFA, 167,8 mg, 65%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4 , 400 MHz) δ 1,48-1,49 (d, 6H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,61-3,67 (m, 5H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,95-4,03 (m, 2H), 5,10-5,13 (m, 1H), 7,20-7,22 (d, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H), 8,40 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{33}N_5O_5$ 459,25, hallada 460,3 (MH^+).. [1]

Ejemplo 11.43 Preparación de éster de ácido isopropílico 4-{6-[6-(3-Metansulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C137).

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11.4 para la preparación del Compuesto **C10**, se obtuvo el Compuesto **C137** en forma de un aceite (sal de TFA, 54,4 mg, 58%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,22-1,23 (d, 6H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,52-2,70 (m,

2H), 3,07 (s, 3H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,71-4,19 (m, 8H), 5,35-5,38 (m, 1H), 6,97-6,99 (d, 1H), 7,80-7,83 (d, 1H), 8,12 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{35}N_5O_6S$ 533,23, hallada 534,5 (MH^+).

Ejemplo 11.44: Preparación de éster de ácido isopropílico 4-[6-(6-Benciiamino-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C138).

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11.4 para la preparación del Compuesto **C10**, se obtuvo el Compuesto **C138** en forma de un aceite (sal de TFA, 80,8 mg, 61%). ^1H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ1,07-1,10 (d, 6H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,31-3,41 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 5.31-5,36 (m, 1H), 6,89-6,91 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,73-7,75 (d, 1H), 8,13 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{33}N_5O_4$ 491,25, hallada 492,5 (MH^+).

Ejemplo 11.45: Preparación de 2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona (Compuesto C61).

Se preparó el Compuesto **C61** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.7. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,18 (s, 3H), 2,24 (m,1H), 2,29 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,67 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}FN_4O_5S$ 500,15, hallada 501,1 (MH^+).

Ejemplo 11.46: Preparación de éster de ácido isopropílico 4-{6-[2-Fluor-4-(2-isopropoxi-etilamino)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C140).

Se obtuvo el Compuesto **C140** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.71 (Compuesto **A95**) en forma de un aceite de color naranja (54 mg, 55%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 3H), 3,73-3,78 (m, 2H), 4,95 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H),

6,91-6,97 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{35}FN_4O_5$ 490,3, hallada 491,4 (MH^+).

Ejemplo 11.47: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C141).

El Compuesto **C141** se obtuvo de manera similar a la descrita en el Ejemplo 9.71 en forma de un sólido de color tostado (62 mg, 63%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,61-1,70 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 4H), 2,04-2,11 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 12,4 Hz, 8,3Hz 1H), 3,29 (dd, J = 12,4 Hz, 3,8Hz, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 2H), 4,17 (qd, J = 8,5 Hz, 3,5Hz, 1H), 4,94 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 12,1 Hz, 2,5Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 14,9 Hz, 2,5Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}FN_4O_5$ 488,2, hallada 489,4 (MH^+).

Ejemplo 11.48: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-{6-[(2-Metansulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C142).

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11.4 para la preparación del Compuesto **C10**, se obtuvo el Compuesto **C142** en forma de un aceite (sal de TFA, 54,1 mg, 50%). ^1H RMN (MeOH-d_4 ,400 MHz) δ 1,00-1,02 (d, 6H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 2H), 3,49-3,53 (t, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 4,09-4,12 (t, 2H), 5,33-5,36 (m, 1H), 6,84-6,86 (d, 1H), 7,53-7,55 (d, 1H), 8,10 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{35}N_5O_6S$ 521,23, hallada 522,5 (MH^+).

Ejemplo 11.49: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-hidroxicarbamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C143).

Se obtuvo el Compuesto **C143** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.36 en forma de un aceite (66 mg, 80%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_6$ 448,2, hallada 449,3 (MH^+).

Ejemplo 11.50: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C144).

El Compuesto **C144** se obtuvo de manera similar a la a descrita en el Ejemplo 11.36 en forma de un sólido (30 mg, 58%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,13 (d, 6H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,13-2,22 (m, 4H), 2,90-2,93 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,81 (hept, 1H), 5,18-5,23 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 10,0 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{36}FN_5O_5$ 529,3, hallada 530,3 (MH^+).

Ejemplo 11.51: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C145).

Se obtuvo el Compuesto **C145** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.36 en forma de un sólido (29 mg, 53%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,17 (d, 6H), 1,33 (d, 6H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,31-3,51 (m, 6H), 3,58-3,69 (m, 2H), 4,84 (hept, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 10,2 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{38}FN_5O_5$ 543,3, hallada 544,5 (MH^+).

Ejemplo 11.52: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C146).

Etapa 1: Preparación de éster metílico de ácido (3-fluor-4-hidroxi-fenil)-acético.

A una solución de ácido (3-fluor-4-hidroxi-fenil)-acético (20 g, 117,5 mmoles) en MeOH (150 mL), se agregaron (3 gotas) de H_2SO_4. La mezcla de

469

reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron en porciones 5 g de $NaHCO_3$. La reacción se concentró al vacío y se disolvió en éter (200 mL). La capa de éter se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa de éter se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (19,9 g, 92 %) en forma de un aceite. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,01-7,20 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,61 (s, 3H). LCMS 185,1 [MH^+].

Etapa 2: Preparación de éster metílico de ácido (4-benciloxi-3-fluor-fenil)-acético.

A una solución de éster metílico de ácido (3-fluor-4-hidroxi-fenil)-acético (15 g, 54,3 mmol) y bromuro de bencilo (9,28 g, 54,3 mmol) en DMF (50 mL), se le agregó K_2CO_3 (7,24 g, 54,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se mantuvo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H_2O (150 mL). El compuesto orgánico se extrajo con éter (150 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (100 mL). La capa de éter se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (12,9 g, 87,9 %) en forma de un cristal blanco. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 7,41-7,49 (m, 5H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,63 (s, 3H). LCMS 273,4 [MH^+].

Etapa 3: Preparación de 2-(4-benciloxi-3-fluor-fenil)-etanol.

A una solución de éster metílico de ácido (4-benciloxi-3-fluor-fenil)-acético (7,1 g, 25,7 mmoles) en éter (150 mL), se le agregó en porciones a 0°C LAH (1,07 g, 28,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se apagó con H_2O (5 mL) a 0°C. El material sólido se separó por filtración y se lavó con éter (50 mL). El éter se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (5,2 g, 82 %) en forma de un sólido blanco. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 7,34-7,48 (m, 5H), 7,09-7,17 (m, 2H), 6,96-6,98 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,60 (b, 2H), 2,68 (m, 2H). LCMS 246,3 [MH^+].

471

470

Etapa 4: Preparación de 1-benciloxi-4-(2-bromo-etil)-2-fluor-benceno

A una solución de 2-(4-benciloxi-3-fluor-fenil)-etanol (1,0 g,, 4,0 mmoles) y CBr4 (1,5 g, 4,5 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL), se le agregó PPh_3 (1,2 g, 4,5 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se concentró al vacío y el residuo se agitó en éter (10 mmoles). El sólido, principalmente óxido de trifenilfosfina, se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre SiO_2 para proporcionar el compuesto deseado (1,15 g, 93,5 %) en forma de cristales blancos. ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,49 (m, 5H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,08 (t, 2H). LCMS 273,4 [MH^+].

Etapa 5: Preparación de 2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenol.

A una solución de 1-benciloxi-4-(2-bromo-etil)-2-fluor-benceno (1,0 g, 3,2 mmoles) y morfolina (278 mg, 3,2 mmoles) en DMF (5 mL), se le agregó K_2CO_3 (432 mg, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se mantuvo durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H_2O (50 mL). El compuesto orgánico se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. Se concentró la capa de acetato de etilo al vacío y se disolvió en metanol (50 mL). La solución se trató con Pd/C (20 mg) y se agitó bajo H_2 (1 atmósfera) durante 3 horas. El material sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (790 mg, 93 %) en forma de un aceite blanco. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 7,33-7,45 (m, 5H), 7,09-7,15 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 2,39 (b, 2H). LCMS 310,5 [MH^+].

Etapa 6: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C146).

A una solución de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (270 mg, 0,84 mmol) y 2-fluor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenol (225 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL), se le agregó K_2CO_3 (137 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se irradió en microondas durante 1 hora a 150°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H_2O (50 mL) y se

extrajo con acetato de etilo (50 mL). El acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío y se purificó sobre SiO_2 para proporcionar el compuesto **C146** (380 mg, 90 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,09 ~ 7,02 (m, 1H), 6,93 ~ 6,91 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,46 ~ 3,37 (m, 6H), 3,18 ~ 3,13 (m, 2H), 2,61 ~ 2,57 (m,2H), 2,38 ~ 2,26 (m, 2H), 2,25 (b, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,79 ~ 1,74 (m, 2H), 1,49 ~ 1,45 (m, 2H), 1,03 (d, 6H). LCMS 503,5 [M+1].

Ejemplo 11.53: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C147).

Etapa 1: Preparación de 1-benciloxi-2-fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-benceno

A una solución de 1-benciloxi-4-(2-bromo-etil)-2-fluor-benceno (1,9 g, 6,25 mmoles) en MeOH (150 mL), se le agregó $NaSCH_3$ (439 mg, 6,25 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se agregó mCPBA (2,7 g, 15,6 mmoles) en porciones a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se disolvió con éter (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturada. La capa de éter se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre SiO_2 para proporcionar el compuesto de secado (1,92 g, 89,6 %) en forma de un cristal amarillento. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 7,49 ~ 7,33 (m, 5H), 7,23 ~ 7,15 (m, 2H), 7,05 ~ 7,03 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,42 ~ 3,36 (m, 2H), 2,96 ~ 2,93 (m, 2H), 2,94 (s, 3H). LCMS 309,5 [MH^+].

Etapa 2: Preparación de 2-fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenol.

A una solución de 1-benciloxi-2-fluor-4-(2-metilsulfonil-etil)-benceno (1,5 g, 4,87 mmoles) en MeOH (25 mL) se le agregó Pd/C (50 mg). La reacción se agitó bajo H_2 (1atm) durante 3 horas. El material sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (981 mg, 92,4 %) en forma de un sólido amarillento. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s,

472

1H), 7,14 ~ 7,11 (m, 1H), 6,94 ~ 6,87 (m, 2H), 3,43 ~ 3,37 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95 ~ 2,91 (m, 2H). LCMS 228,2 [MH^+].

Etapa 3: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-fluor-4-(2-metansulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C147).

A una solución de 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (270 mg, 0,84 mmol) y 2-fluor-4-(2-2-metilsulfonil-etil)-fenol. (218 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL), se le agregó K_2CO_3 (137 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se irradió en el microondas durante 1 hora a 150°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). El acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío y se purificó sobre SiO_2 para proporcionar el Compuesto **C147** (286 mg, 68 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,39 ~ 7,35 (m, 1H), 7,30 ~ 7,26 (m, 1H), 7,21 ~ 7,18 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,67 ~ 3,65 (m, 2H), 3,64 ~ 3,47 (m, 2H), 3,37 ~ 3,31 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,00 ~ 1,93 (m,2H), 1,68 ~ 1,64 (m, 2H), 1,23 (d, 6H). LCMS 496,5 [MH^+].

Ejemplo 11.54: Preparación de éster isopropílido de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C148).

Etapa 1: Preparación de 4-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-fluor-fenol.

A una solución de 2-(4-benciloxi-3-fluor-fenil)-etanol (9,2 g, 37,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (150 mL) y TBDMS-Cl (5,6 g, 37,4 mmoles), se le agregó Et_3N (5,2 mmoles, 37,4 mmoles) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se lavó con H_2O (150 mL). Se secó el CH_2Cl_2 sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. A una solución del residuo en MeOH (100 mL), se le agregó Pd/C (150 mg). La reacción se agitó bajo H_2 (1 atmósfera) durante 5 horas. El material sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (8,9 g, 88,3 %) en forma de un sólido

474

grisáceo. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 6,99 ~ 6,96 (m, 1H), 6,83 ~ 6,81 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de éster isopropílido de ácido 4-[6-[2-fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C148).

A una solución de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (270 mg, 0,84 mmol) y 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-fluor-fenol (279 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL), se le agregó K_2CO_3 (137 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se irradió en microondas durante 1 hora a 150°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con TBAF 1,0 M en THF (0,9 mL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se vertió en H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). El acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío y se purificó sobre SiO_2 para proporcionar el compuesto deseado (321 mg, 89 %) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400Mz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,38 ~ 7,37 (m, 1H), 7,29 ~ 7,28 (m, 1H), 7,21 ~ 7,17 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,67 ~ 3,65 (m, 2H), 3,64 ~ 3,41 (m, 2H), 3,33 ~ 3,30 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,99 ~ 1,93 (m,2H), 1,66 ~ 1,64 (m, 2H), 1,22 (d, 6H). LCMS 432,6 [MH^+].

Ejemplo 11.55: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carboximetil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílic (Compuesto C149).

A una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (1,6 g, 5,32 mmoles), ácido (3-fluor-4-hidroxi-fenil)-acético (1,8 g, 10,64 mmoles), y hidruro de sodio (638 mg, 26,61 mmoles) en dimetilacetamida (18 mL) se calentó baja irradiación en microondas durante 1 hora a 150°C. La reacción se apagó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía evaporativa para proporcionar el Compuesto C149 en forma de un sólido blanco (3,4 g, 48%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,12 (d, 6H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 2H), 3,52-3,61

474

(m, 2H), 4,71 (h, 1H), 5,19-5,28 (h, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_6$ 447,46, hallada 448,3 (MH^+).

Ejemplo 11.56: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Dimetilcarbamoilmetil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C150).

A una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-carboximetil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (150 mg, 0,335 mmoles) y HATU (178 mg, 0,469 mmol) en DMF (4 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregó dimetilamina (235 µL, 0,47 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C150** en forma de un sólido blanco (40 mg, 25%). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,21 (d, 6H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,08 (h, 1H), 5,33 (h, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 8,27 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_4O_5$ 474,53, hallada 475,5 (MH^+).

Ejemplo 11.57: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C151).

Una solución de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (475 mg, 1,01 mmoles) en 5 mL de tetrahidrofurano se enfrió a -78°C y se agregó n-butil litio. Después de agitar durante 30 minutos a -78°C, se hizo burbujear dióxido de azufre rigurosamente a través de la solución durante 10 minutos. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en 2 mL de tetrahidrofurano y se agregó hexano hasta que precipitó un sólido blanco. El sólido se filtró y secó bajo alto vacío (sólido blanco, 265 mg). El sólido blanco se disolvió en 15 mL de cloruro de metileno y se agregó cloruro de sulfurilo (100 µl, 1,2 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos a

temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se secó bajo alto vacío. El residuo se disolvió en 1 mL de dioxano, se enfrió en un baño de hielo, y se agregaron 5 mL de hidróxido de amonio (28-30% NH_3). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se concentró y purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C151** en forma de un sólido blanco (46,7 mg, 10%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26-1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,89-4,97 (m, 1H), 5,32-5,38 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,19 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}FN_4O_6S$ 468,15, hallada 469,4 (MH^+).

Ejemplo 11.58: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-propionilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C152).

A una solución del Compuesto **C151** (33,5 mg, 0,0715 mmol) en 3 mL de cloruro de metileno, se agregaron trietilamina (30 µl, 0,215 mmol) y anhídrido propiónico (27,7 µl, 0,215 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 22 horas, la solución se concentró y purificó por HPLC. Se concentraron las fracciones que contenían el intermediario y se secaron bajo alto vacío. El residuo se disolvió en 2 mL de metanol y se agregó bicarbonato de sodio (6,9 mg, 0,082 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente la solución se concentró, se disolvió en agua/acetonitrilo y se liofilizó para proporcionar el Compuesto **C152** en forma de un sólido blanco (34,0 mg, 87%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0,85-0,88 (t, J = 7,6, 3H), 1,19-1,20 (d, J = 6,2, 6H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 4,75-4,81 (m, 1H), 5,29-5,34 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 8,27 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{29}FN_4O_7S$ 524,17, hallada 525,2 (MH^+).

Ejemplo 11.59: Preparación de éster isopropílico de 4-[5-Etinil-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C153).

4776

Se disolvió éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (10 mg, 0,018 mmol) en THF (0,60 mL) y se agregó a la mezcla de reacción MeOH (0,30 mL), 1,0 N NaOH (0,036 mL, 0,036 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó se agregó AcOH glacial (0,0041 mL, 0,072 mmol) para proporcionar un pH de 5, y luego se evaporaron los solventes al vacío para proporcionar el Compuesto **C153** en forma de un sólido crudo (11 mg) que contenía 2 equivalentes molares de AcONa y que tenía una pureza del 80% (LCMS). Calcula el LRMS para $C_{22}H_{24}FN_3O_6S$: 477,14. Hallado: 478,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11.60: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C154).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-fluor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), y oxicloruro de fósforo (0,105 mL, 1,15 mmoles) en dicloroetano (5 mL) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Por evaporación del solvente orgánico, la reacción se apagó con agua, y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C154** en forma de un sólido blanco (40 mg, 33%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,90 (h, 1H), 5,31 (h, 1H), 6,96-7,09 (m, 3H), 7,38-7,58 (s ancho, 2H), 8,18 (s, 1H). La masa exacta se calculó para $C_{22}H_{29}FN_3O_8P$ 513,45, hallada 514,3 (MH^+).

Ejemplo 11.61: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-[2-Fluor-4-[2-(2-metansulfonil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C156).

Se preparó el Compuesto **C156** de manera similar a lo descrito en el Ejemplo 11.56 en forma de un sólido (200 mg, 77%). La masa exacta se calculó para $C_{27}H_{35}FN_4O_7S$ 578,65, hallada 579,4 (MH+).

11.477

Ejemplo 11.62: Preparación éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoilmetil-2-flu r-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C157).

Se preparó el Compuesto **C157** de manera similar a lo descrito en el Ejemplo 11,56 en forma de un sólido (80 mg, 40%). La masa exacta se calculó para $C_{22}H_{27}FN_4O_5$ 446,47, hallada 447,6 (MH+).

Ejemplo 11.63: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-{[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C158).

Se preparó el Compuesto **C158** de manera similar a lo descrito en el Ejemplo 11,56 en forma de un sólido (230 mg, 97%). La masa exacta se calculó para $C_{27}H_{35}FN_4O_6$ 530,59, hallada 531,5 (MH+).

Ejemplo 11.64: Preparación de éster etílico de ácido 4-(6-[2-Fluor-4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C166).

Se preparó el Compuesto **C166** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11,56 en forma de un sólido (150 mg, 62%). Se calculó la masa exacta para $C_{27}H_{35}FN_4O_5$ 530,59, hallada 531,3 (MH+).

Ejemplo 11.65: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C167).

Se preparó el Compuesto **C167** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11,56 en forma de un sólido (90 mg, 38%). Se calculó la masa exacta para $C_{28}H_{33}FN_4O_6$ 516,56, hallada 517,4 (MH+).

Ejemplo 11.66: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C168).

Protocolo en General de Alquilación

479

478

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-bromo-etil)-2-fluor-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (30,0 mg, 0,44 mmol) e hidruro de sodio (11,0 mg, 0,44 mmol) en DMF (4 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregó imidazol (200 µL, 0,40 mmol) la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proveer el Compuesto **C168** en forma de un sólido blanco (28 mg, 15%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,17 (d, 6H), 1,66-1,76 (m, 2H),1,85-1,96 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 2H); 3,30-3,37 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,33-3,40 (m, 2H), 4,86 (h, 1H), 5,24 (h, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,09 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). Se calculó la masa exacta para $C_{25}H_{30}FN_5O_4$ 483,54, hallada 484,4 (MH^+).

Ejemplo 11.67: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C169).

Se preparó el Compuesto **C169** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.66 en forma de un sólido (105 mg, 54%). La masa exacta se calculó para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ 484,52 hallada 485,4 (MH+).

Ejemplo 11.68: Preparación de éster (R)-tetrahidro-furan-3-ílico de ácid 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C177).

A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (54,8 mg, 0,338 mmol) en 1 mL THF se le agregó (R)-(+)-3-hidroxitetrahidrofurano (32 µl, 0,38 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, 1 mL de trietilamina, 1 mL de THF, y 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (70 mg, 0,166 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 48 horas y se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C177** en forma de un sólido blanco (35,3 mg, 42%). ^{1}H RMN (CDCl3, 400 MHz) δ 1,81-1,88 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 3H), 2,12-2,20 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,84-3,97 (m, 4H), 5,27-5,31 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,77-

480

7,82 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_7S$ 495,15, hallada 496,3 (MH+).

Ejemplo 11.69: Preparación de éster (S)-tetrahidro-furan-3-ílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C176).

Se preparó el Compuesto **C176** de una manera más simple que en el Ejemplo 11.68 en forma de un sólido blanco (40,8 mg, 46%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,81-1,88 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 3H), 2,12-2,20 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,84-3,97 (m, 4H), 5,27-5,31 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,20 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_7S$ 495,15, hallada 496,3 (MH+).

Ejemplo 11.70: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C181).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (184 mg, 0,393 mmol), ácido 6-metoxipiridina-3-borónico (67,3, 0,396 mmol), carbonato de potasio (164 mg, 1,24 mmoles), y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (20 mg, 0,046 mmol) en 4 mL de THF y 0,4 mL de H_2O se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 120°C. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el Compuesto **C181** en forma de un aceite incoloro (sal de TFA, 186 mg, 78%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27-1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,93-4,99 (m, 1H), 5,34-5,39 (m, 1H), 5,34-5,39 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 3H), 8,07-8,10 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,57-8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{29}FN_4O_5$ 496,21, hallada 497,4 (MH+).

Ejemplo 11.71: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Bromo-6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C155).

480

Ester isopropílico de ácido 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (1,02 g, 2,25 mmoles) y NBS (601 mg, 3,38 mmoles) en ácido acético (10 mL) se agitó a 40°C durante tres días. La mezcla se purificó a través de HPLC para proporcionar el Compuesto **C155** en forma de un sólido (685 mg, 50%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,24 (d, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 4,92 (hept, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{23}FBrN_3O_6S$ 531,1, hallada 532,4/534,4 (MH^+).

Ejemplo 11.72: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C179).

Se preparó el Compuesto **C179** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.15 en forma de un sólido (60 mg, 67%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,95 (hept, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,28 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_6S$ 449,2, hallada 450,3 (MH^+).

Ejemplo 11.73: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Amino-4-etansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C178).

Se preparó el Compuesto **C178** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.15 en forma de un sólido (66 mg, 69%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 3,19 (quart, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 2H), 4,78 (hept, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,33 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{30}N_4O_6S$ 478,2, hallada 479,2 (MH^+).

Ejemplo 11.74: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[5-Metil-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C185).

482

Se preparó el Compuesto **C185** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.15 en forma de un sólido (21 mg, 23%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 4,78 (quint, 1H), 5,30-5,32 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 8,24 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{25}N_3O_7S$ 451,1, hallada 452,3 (MH^+).

Ejemplo 11.75: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Flu r-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C184).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico (147 mg, 0,47 mmol), 2-fluor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenol (0,47 mmol, 1eq) y K_2CO_3 (0,75 mmol, 1,5 eq) en 2mL DMSO se calentó bajo irradiación de microondas a 150 ° C durante 40 minutos. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar **C184** en forma de un aceite amarillo (273 mg, 96%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,23 (d, 6H), 1,27 (d, 6H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 3H), 3,82 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,95 (sep, 1H), 5,33-5.36 (m, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 8.27 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{34}FN_3O_8$ 491.2, hallada 492,4 (MH^+).

Ejemplo 11.76: Preparación de 3-terc-Butoxi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona (Compuesto C161).

Una mezcla de 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (76 mg, 0,2 mmol), ácido 3-terc-butoxi-propiónico (0,26 mmol, 1,3 eq), HATU (0,26 mmol, 1,3 eq), y trietilamina (0,4 mmol, 2 eq) en 2 mL DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el Compuesto **C161** en forma de un sólido blanco (88 mg, 86 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (s, 9H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,62-3,64 (m, 2H), 3,72 (t, 2H),

3,86-3,91 (m, 2H), 5,41-5,46 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,23 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{32}FN_3O_6S$ 509,2, hallada 510,6 (MH^+).

Ejemplo 11.77: Preparación de 2-Etoxi-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona (Compuesto C163).

Una mezcla de 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (76 mg, 0,2 mmol), ácido 2-etoxiacético (0,26 mmol, 1,3 eq), HATU (0,26 mmol, 1,3 eq), y TEA (0,4 mmol, 2 eq) en 2 mL THF se calentó bajo irradiación de microondas a 120° C durante 30 minutos. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C163** en forma de un sólido blanco (55 mg, 59%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (t, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,51-3.69 (m, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,76-3,87 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 5,41-5,44 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$ 467,2, hallada 468,5 (MH^+).

Ejemplo 11.78: Preparación de {4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona (Compuesto C164).

Una mezcla de 4-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (76 mg, 0,2 mmol), ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico (0,26 mmol, 1,3 eq), HATU (0,26 mmol, 1,3 eq), y TEA (0,4 mmol, 2 eq) en 2 mL de THF se calentó bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 30 minutos. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C164** en forma de un sólido amarillo (78 mg, 81%).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,85-2,17 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H), 3,96-4,01 (m, 2H), 4,68 (t, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_6S$ 479,2, hallada 480,3 (MH^+).

Ejemplo 11.79: Preparación de (S)-1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona (Compuesto C165).

Se obtuvo el Compuesto **C165** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido amarillo (7 mg, 7%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}FN_4O_5S$ 494,2, hallada 495,5 (MH^+).

Ejemplo 11.80: Preparación de (S)-1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-butan-1-ona (Compuesto C171).

Se obtuvo el Compuesto **C171** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido blanco (31 mg, 33 %). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}FN_3O_6S$ 467,2, hallada 468,6 (MH^+).

Ejemplo 11.81: Preparación de (R)-1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona (Compuesto C170).

Se obtuvo el Compuesto **C170** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido amarillo (16 mg, 16%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}FN_4O_5S$ 494,2, hallada 495,5 (MH^+).

Ejemplo 11.82: Preparación de (R)-N-(1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-acetamida (Compuesto C172).

Se obtuvo el Compuesto **C172** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido blanco (83 mg, 80%). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,95-0,99 (m, 6H), 1.78-1,91 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,04-2,05 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 5,45-5,47 (m,1H), 7,54 (t, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 8,16 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_4O_6S$ 522,2, hallada 523,5 (MH^+).

Ejemplo 11.83: Preparación de (S)-N-(1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-acetamida (Compuesto C173).

1484

Se obtuvo el Compuesto **C173** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido blanco (89 mg, 80%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,96-0,99 (m, 6H), 1,77-1,82 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,86-3,88 (m,2H), 4,02 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 5,45-5,47 (m,1H), 7,55 (t, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{31}FN_4O_6S$ 522,2, hallada 523,5 (MH^+).

Ejemplo 11.84: Preparación de (R)-N-(2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida (Compuesto C174).

Se obtuvo el Compuesto **C174** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido blanco (84 mg, 85%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,32 (d, 3H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,75-3,99 (m, 2H), 3,86-3,88 (m,1H), 4,02 (m, 2H), 5,46-5,48 (m,1H), 7,55 (t, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}FN_4O_6S$ 494,2, hallada 495,5 (MH^+).

Ejemplo 11.85: Preparación de (S)-N-(2-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida (Compuesto C175).

Se obtuvo el Compuesto **C175** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido blanco (81 mg, 82%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,32 (d, 3H), 1,82-1,99 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,24 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,74-3,81 (m,1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 5,45-5,48 (m,1H), 7,55 (t, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{27}FN_4O_6S$ 494,2, hallada 495,5 (MH^+).

Ejemplo 11.86: Preparación de 3-Amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona (Compuesto C182).

486

485

Se obtuvo el Compuesto **C182** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido blanco (3 mg, 3%). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{31}FN_4O_5S$ 494,2, hallada 495,5 (MH^+).

Ejemplo 11.87: Preparación de éster terc-butílico de ácido (1-{4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico (Compuesto C180).

Se obtuvo el Compuesto **C180** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.78 en forma de un sólido amarillo (143 mg, 88%). Masa exacta calculada para $C_{27}H_{37}FN_4O_7S$ 580,2, hallada 581,4 (MH^+).

Ejemplo 11.88: Preparación de 2-Amino-1-{4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona (Compuesto C183).

Una mezcla del Compuesto **C180** (68 mg, 0,12 mmol) en 4M HCl en Dioxano (1,5 mL) y dioxano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto **C183** en forma de un sólido blanco (50 mg, 86%). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,04 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 3H), 2,24 (d, NH_2), 2,82 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,52-3,65 (m, 2H), 3,81-3,83 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 5,49-5,51 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{29}FN_4O_5S$ 480,2, hallada 481,3 (MH^+).

Ejemplo 11.89: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(3-Fluor-bifenil-4-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C236).

Se preparó el Compuesto **C236** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.70 en forma de un sólido blanco (51 mg, 55 %). ^1HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,28 (d, 6H), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 4,96 (sep, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,36-7,47 (m, 5H), 7,57 (d, 2H), 8,28 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{28}FN_3O_4$ 465,2, hallada 466,5.

486

Ejemplo 11.90: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-piridin-3-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C237).

Se preparó el Compuesto **C237** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.70 en forma de un sólido amarillo (11 mg, 12 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 1,80-1,83 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 4,94 (sep, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,12 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{27}FN_4O_4$ 466,2, hallada 467,6.

Ejemplo 11.91: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-piridin-4il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C235).

Se preparó el Compuesto **C235** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.70 en forma de un sólido amarillo (13 mg, 14 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,95 (sep, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,90 (d, 2H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{27}FN_4O_4$ 466,2, hallada 467,6.

Ejemplo 11.92: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-tiofen-3-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C239).

Se preparó el Compuesto **C239** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.70 en forma de un sólido blanco (29 mg, 31 %). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H), 1,78-1,83 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 4,94 (sep, 1H), 5,34-5,36 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39-7,45 (m, 4H), 8,24 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{26}FN_3O_4S$ 471,2, hallada 472,4.

488

427

Ejemplo 11.93: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-pirimidin-5-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C238).

Se preparó el Compuesto **C238** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.70 en forma de un sólido blanco (10 mg, 11 %). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{26}FN_5O_4$ 467,2, hallada 468,6.

Ejemplo 11.94: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-Fluor-4-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C234).

Se preparó el Compuesto **C234** de manera similar a la descrita en el Ejemplo 11.70 en forma de un sólido blanco (sal de TFA, 192 mg, 71%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26-1,28 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,92-4,98 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,77-7,78 (m, 1H), 8,23-8,24 (d, J = 4,67, 1H), 8,45-8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{29}FN_4O_5$ 496,21, hallada 497,4.

Ejemplo 11.95: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Etinil-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto C240).

Se disolvieron $Pd(II)(PhCN)_2Cl_2$ (15 mg, 0,039 mmol) y CuI (9 mg, 0,047 mmol) en dioxano anhidro (3 mL), y se agregaron 10 % en peso de $P(t\text{-}Bu)_3$ en hexanos (0,200 mL, 13,6 mg, 0,067 mmol), $NH(i\text{-}Pr)_2$, (0,085 mL, 0,60 mmol), éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluor-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (243 mg, 0,50 mmol), y TMS-acetileno (0,083 mL, 0,60 mmol), y la mezcla de reacción se selló, se purgó con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se disolvió con EtOAc (15 mL), luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de sílice, el solvente se evaporó al vacío a 23°C para proporcionar un aceite oscuro que se disolvió en THF (3,5 mL) y MeOH (1,5 mL). Se agregó NaOH 1,0 M (0,75 mL, 0,75 mmol) y después de 5 minutos se agregó AcOH glacial (0,086 mL, 1,5

489

: 488

mmoles). Después de agregar sílice (2,4 g) el solvente se evaporó al vacío a 25°C para proporcionar un sólido que se pulverizó con mortero y mano de mortero. Este producto crudo fue adsorbido sobre sílice y se purificó por cromatografía evaporativa usando hexanos-EtOAc, 82:18, y luego hexanos-EtOAc, 75:25, v/v, para proporcionar el Compuesto del título **C240** en forma de una resina (67 mg, 32% en dos etapas). ^{1}H RMN (400 HMz, $CDCl_3$) δ 1,25 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). LRMS calculado para $C_{22}H_{24}FN_3O_4$: 413,18. Hallado: 414,5 (M+H).

EJEMPLO 12

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Ejemplo 12.1: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico (Compuesto D1).

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-[[(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ciclopropil-amino]-metil]-piperidina-1-carboxílico (200mg, 0,5 mmol), carbonato de potasio (208mg, 1,5mmol), y 2-fluor-4-metansulfonil-fenol (95mg, 0,5mmol) en 2mL de DMF se calentó por irradiación en el microondas a 160°C durante 4 horas. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto D1 en forma de un sólido amarillo (93 mg, 35%). ^{1} H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,69-0,73 (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 2H), 1,10-1,17 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,71 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,72 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,34 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{28}H_{35}FN_4O_5S$ 534,2, hallada 535,4 (MH^+).

Ejemplo 12.2: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico (Compuesto D2)

Una mezcla de ciclopropil-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilmetil-amina (65mg, 0,15mmol) y trietilamina (23mg,

490

0,225 mmol) en 2 mL THF se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a esta mezcla por goteo cloroformiato de isopropilo (0,225 mmol). La mezcla se apagó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó al vacío para proporcionar el Compuesto D2 en forma de un sólido amarillo (65 mg, 83%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,69-0,64 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H), 1,12-1,15 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,72 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,73 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,97-3,17 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,49-3,55 (m, 2H), 4,09-4,23 (m, 2H), 4,90 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,12 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{33}FN_4O_5S$ 520,2, hallada 521,5 (MH^+).

EJEMPLO 13

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Ejemplo 13.1: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto E1).

Etapa 1: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico.

Se agregó por goteo una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-mercapto-piperidina-1-carboxílico (1,5352 g, 7,06 mmoles) y 4,6-dicloro-5-metil-pirimidina (1,1512 g, 7,06 mmoles) en 15 mL de THF con *t*-butóxido de sodio (1M en THF, 8,3 mL, 8,3 mmoles). Después de 5 minutos, se concentró la mezcla y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 y H_2O. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar éster *terc*-butílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido amarillento (2,3469 g, 97%). Masa exacta calculada para $C_{15}H_{22}ClN_3O_2S$ 343,11, hallada 344.1 (MH^+).

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-5-metil-6-(piperidin-4-ilsulfanil)-pirimidina.

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico (2,3469 g, 6,82 mmol) y 40 mL de 4M HCl en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se

concentró para proporcionar 4-cloro-5-metil-6-(piperidin-4-ilsulfanil)-pirimidina en forma de un sólido amarillento (1,8985 g, 99%). Masa exacta calculada para $C_{10}H_{14}ClN_3S$ 243,06, hallada 244,1 (MH^+).

Etapa 3: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico.

Una mezcla de 4-cloro-5-metil-6-(piperidin-4-ilsulfanil)-pirimidina (sal de HCl, 1,8985 g, 6,77 mmoles) y trietilamina (2,825 mL, 0,02 mol) en 50 mL de CH_3CN se agitó bajo temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó lentamente a 0°C cloroformiato de isopropilo (1M en tolueno, 8,13 mL, 8,13 mmoles). La mezcla se agitó bajo temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para proporcionar éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico en forma de un aceite amarillento (1,9143 g, 85%). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{20}ClN_3O_2S$ 329,1, hallada 330,3 (MH^+).

Etapa 4: Preparación de éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-fluor-4-metansulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto E1).

Una mezcla de éster isopropílico de ácido 4-(6-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico (1,2234 g, 3,7 mmoles), 2-fluor-4-metansulfonil-fenilamina (702 mg, 3,7 mmol), acetato de paladio (84,3 mg, 0,37 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (11 mg, 0,037 mmol), y *terc*-butóxido de sodio (891,8 mg, 9,28 mmoles) en 15 mL 1,4-dioxano se calentó en un microondas durante 2 horas a 120°C. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el Compuesto E1 en forma de un sólido de color tostado (sal de TFA, 601,1 mg, 27%). ^{1}H RMN (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 1,16-1,17 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,49-1,58 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,21-3,23 (m, 2H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 7,66-7,68 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 8,01-8,05 (m, 1H), 8,27 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_4S_2$ 482,15, hallada 483,4 (MH^+).

491

EJEMPLO 14

Protocolo para las Respuestas de la Dosis RUP3 en Melanoforosa

Se mantuvieron los melanóforos en cultivo tal como fue indicado por Potenza, M. N. and Lerner, M. R., in Pigment Cell Research, Vol. 5, 372-378, 1992 y se transfectaron con el vector de expresión RUP3 (pCMV) usando electroporación. Después de la electroporación, las células transfectadas se depositaron en placas de 96 receptáculos para el ensayo. Luego la célula se dejaron desarrollar durante 48 horas para recuperar el procedimiento de electroporación y alcanzar máximos niveles de expresión del receptor.

En el día de ensayo, el medio de crecimiento de las células fue reemplazado con buffer libre de suero que contenía 10nM de melatonina. La melatonina actúa a través del GPCR endógeno acoplado a Gi en los melanóforos para disminuir los niveles de cAMP intracelular. En respuesta a la disminución de los niveles de cAMP, los melanóforos transportan sus pigmentos al centro de la célula. El efecto neto de esto es una significativa disminución de la lectura de la absorbancia de la monocapa de la célula en el receptáculo, medida a 600-650nM.

Al cabo de 1 hora de incubación en melatonina, las células quedaron completamente agregadas a los pigmentos. En este punto se recogió una lectura de absorbancia de línea de base. Luego se agregaron diluciones seriadas de los compuestos de ensayo en la placa y los compuestos que estimulan el RUP3 producen aumentos de los niveles de cAMP intracelulares. En respuesta a estos niveles incrementados de cAMP, los melanóforos transportan su pigmento nuevamente a la periferia de la célula. Al cabo de 1 hora, las células estimuladas tienen pigmentos totalmente dispersados. La monocapa de las células en estado dispersado absorbe mucho más luz en el rango de 600-650nm. El aumento medido de absorbancia en comparación con la lectura de la línea de base permite cuantificar el grado de estimulación del receptor y graficar una curva de respuesta a la dosis.

Los compuestos de los ejemplos anteriores fueron rastreados usando el ensayo de melanóforo. Los compuestos representativos y sus correspondientes valores de CE_{50} se muestran en la Tabla 8 siguiente:

Tabla 8

Compuesto	RUP3 (CE_{50}) (nM)
A11	86
A14	242
A24	185
A27	76,5
A32	43,5
A39	16,9
A90	52
B4	300
C168	28,3

Otros compuestos en los Ejemplos mostrados en actividades de CE_{50} ensayo de ciclasa de la membrana de menos aproximadamente 10 μM.

EJEMPLO 15

Estudio de Ingestión de Comida

Ratas macho ZDF (Rata Zucker grasas diabéticas) con un peso de 350g-400g, recibieron independientemente dosis con dos quimiotipos estructuralmente divergentes que exhibían agonismo al receptor **RUP3**. Las ratas recibieron diariamente dosis a través de alimentación oral forzada con vehículo (100% PEG 400), con un Primer Compuesto (30mg/kg, 100mg/kg), o con un Segundo Compuesto (10mg/kg, 30mg/kg) en un volumen de 3ml/kg. La ingestión de la comida y el peso corporal se monitorearon y registraron diariamente. La tabla que se muestra a continuación ilustra el peso corporal (g) y la ingestión de alimento acumulativo (g) tomado después de 7 días y de 14 días de administración de dosis.

493

		Ingestión Acumulativa de Comida (g)		Peso Corporal (g)	
Sustancia	Dosis (mg/Kg)	Semana 1	Semana 2	Semana 1	Semana 2
Primer Compuesto	Vehículo	321	672	390	395
	30 mg/Kg	271	557	383	383
	100 mg/Kg	211	457	361	376
Segundo compuesto	Vehículo	261	563	393	393
	10 mg/Kg	217	459	388	390
	30 mg/Kg	159	307	377	373

Los expertos en la materia reconocerán las varias modificaciones, adicionales, substituciones, y variaciones en los ejemplos ilustrativos que se indican aquí pueden llevarse a cabo sin apartarse del espíritu de la invención y que, por lo tanto, se consideran dentro del alcance de la invención. Todas las referencias documentadas en lo que antecede, incluyendo, pero sin limitar a, las publicaciones impresas y a las aplicaciones de patentes provisionales y regulares se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

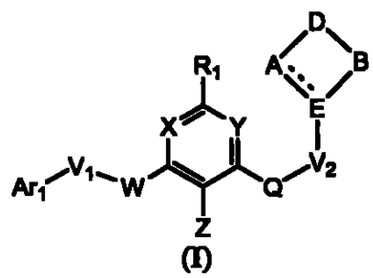
495

1494

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal, hidrato, o solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la cual:

A y B son cada uno independientemente alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno;

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

E es N, C o CR_4;

--- es un enlace único cuando E es N o CR_4, o un enlace doble cuando E es C;

V_1 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-3}, etinileno y heteroalquileno C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_1 es un enlace;

V_2 es cicloalquileno C_{3-6} o alquileno C_{1-3} donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, carboxi, ciano, haloalquilo C_{1-3} y halógeno; o V_2 es un enlace;

W es NR_5, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o W está ausente;

Q es NR_6, O, S, S(O) o $S(O)_2$;

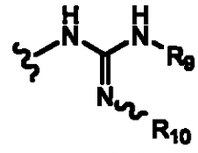
496

X es N o CR_7;

Y es N o CR_8;

Z está seleccionado grupo que consiste en 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}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-2}, dialquilamino C_{2-4}, carbamimidoilo, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, diacilamino C_{4-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, dialquilsulfonilamino C_{2-6}, 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, hidroxicarbamimidoílo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, donde alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilureílo 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, y donde dicho alquilo C_{1-7} está opcionalmente sustituido con amino; o

Z es un grupo de Fórmula (A):



(A)

en la cual:

R_9 es H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}; y

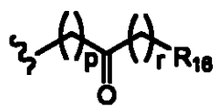
R_{10} es H, nitro o nitrilo;

Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste acilo C_{1-5},

496

acilsulfonamida C_{1-6}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquilsulfinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-sulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C_{4-7}, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde acilo C_{1-5}, acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, alquiluretlo C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, 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, fenilo, y fosfonooxi, donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; o

R_{11} es un grupo de Fórmula (B):



(B)

en la cual:

498

497

"p" y "r" son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y R_{16} 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_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en 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; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en 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}, alquilureílo C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, 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 seleccionados del grupo que consiste en R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15} conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que está fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno;

R_1, R_7 y R_8 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, 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}, alquilureílo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, carboxamida, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, 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} e hidroxilo;

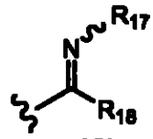
R_2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4},

1498

alquilcarboxamida C_{1-4}, alquiltiocarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-heteroalquileno C_{1-3}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo 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 $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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, alquilamino C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (C):

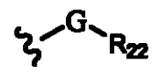


(C)

en la cual:

R_{17} es H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo u OR_{19}; y R_{18} es F, Cl, Br, CN o $NR_{20}R_{21}$; donde R_{19} es H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, y R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo o heteroarilo; o

R_2 es un grupo de Fórmula (D):



(D)

en la cual:

499

G es:

i) $-C(O)-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)NR_{23}-$, $-NR_{23}C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$,

$-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$ cuando D es CR_2R_3, o

ii) $-CR_{23}R_{24}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-S(O)_2-$, o un enlace cuando D es NR_2,

donde R_{23}, R_{24} y R_{25} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y R_{22} es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltiouretlo 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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}, alquiltiouretlo C_{1-4}, alquiluretlo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, dialquiltiocarboxamida C_{2-8}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltiouretlo 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;

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

R_4, R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, donde dicho alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo.

500

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es N.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Y es N.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X e Y o ambos son N.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual ---- es un enlace sencillo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W es NH.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W es O.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Q es NR_6.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual R_6 es alquilo. C_{1-8}.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual R_6 es cicloalquilo C_{3-7}.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual R_6 es H.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Q es O.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Q es S.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual tanto A como B son $-CH_2-$.

501

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A es $-CH_2CH_2-$ y B es $-CH_2-$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual tanto A como B son $-CH_2CH_2-$.

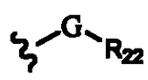
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual V_2 es un enlace.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual V_2 es un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual V_1 es un enlace.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual D es $N-R_2$.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es un grupo de Fórmula (D):



(D)

en la cual:

G es $-CR_{23}R_{24}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{23}-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-S(O)_2-$, o un enlace; donde R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y

R_{22} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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},

alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-8}, alquiltioureílo 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, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 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}, alquiltioureílo C_{1-4}, alquilureílo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, dialquiltiocarboxamida C_{2-6}, dialquilsulfonamida C_{2-6}, alquiltioureílo 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.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7},

503

dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, y halógeno.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)OR_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-C(O)R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, amino, carboxi, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7} y fenoxi están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CH_2R_{22}$, o $-R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CH_2R_{22}$, o $-R_{22}$, y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7} y hidroxilo.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-S(O)_2R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-S(O)_2R_{22}$ y R_{22} es alquilo C_{1-8} o heteroarilo y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 alquilo C_{1-7}.

505

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ y en el cual R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y
R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4} y heterocíclico.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$ y donde R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8}; y
R_{22} es fenilo, heteroarilo o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, ciano, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo y fenilo.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R_2 es $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$ y donde R_{23}, R_{24} y R_{25} son cada una independientemente H o alquilo C_{1-8};
R_{22} es alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-8}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R_2 es $-CH_2C(O)NHR_{22}$ y donde R_{22} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, haloalquilo C_{1-4}, y halógeno.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilocarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y
R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsufonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 Ar_1 es arilo.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el cual es heteroarilo.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}:

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-6} alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcinalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6} y halógeno.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}:

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxaida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada una opcionalmente sustituida con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada una independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-6}, y halógeno.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es fenilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4},

alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico- carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, y halógeno.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-8}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8},

510

alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-8} y halógeno.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, y hetericiclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi; y

R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquiamino C_{2-8}, y halógeno.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Ar_1 es piridilo opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, y R_{14};

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-7}, heteroarilo, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi; y

52

R_{12}, R_{13}, y R_{14} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} y halógeno.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Z está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico e hidroxicarbamimidoilo, donde alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, aciloxi C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, 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}, haloalquilsufinilo C_{1-4}, haloalquilsulfonilo C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde dicho alquilo C_{1-7} está opcionalmente sustituido con amino.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Z está seleccionado del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico, e hidroxicarbamimidoilo, donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH_2NH_2$.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual Z está seleccionado del grupo que consiste en $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, C≡CH, $NHS(O)_2CH_3$, amino, carbamimidoilo, ciano, ciclopropilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 5-aminometilo-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, y hidroxicarbamimidoilo.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual:

A y B son cada uno independientemente $-CH_2CH_2-$ or $-CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 es un enlace;

V_2 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o un enlace;

W y Q son cada uno independientemente NH o O;

X y Y son cada uno independientemente N o CH, con la condición de que si cualquiera de X o Y es CH, entonces elotro es N;

Z está seleccionado del grupo que consiste en nitro, acilo C_{1-5}, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, heterocíclico, y hidroxicarbamimidoilo donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH_2NH_2$;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-CH_2R_{22}$, $-R_{22}$, $-S(O)_2R_{22}$, $-CR_{23}R_{24}C(O)R_{22}$, o $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}R_{22}$, donde R_{22} es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilol, heteroarilo, o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboalcoxi C_{1-6}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico; y R_{23} y R_{24} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6};

Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida y donde acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4},

alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, cicloalquiloxi C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, dialquilcarboxamida C_{2-8}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada una opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxamida, ciano, dialquilamino C_{2-8}, y halógeno.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W y Q son cada uno independientemente NH u O;

X e Y son ambos N;

Z está seleccionado del grupo que consiste nitro, C(O)CH3, C(O) CH2CH3, CH3, CH2CH3, C≡CH, NHS(O)2CH3, amino, carbamimidoilo, ciano, ciclopropilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 5-aminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo,e hidroxicarbamimidoilo;

R2 es –C(O)OR22, donde R22 es alquilo C1-8, o cicloalquilo C3-7 cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C1-4, alquilo C1-8, alquilsulfonilo C1-4, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo C3-7, dialquilamino C2-8, haloalcoxi C1-4, haloalquilo C1-4, halógeno, e hidroxilo;

Ar1 es fenilo opcionalmente sustituido con R11, R12, R13, R14 y R15;

donde R11 está seleccionado del grupo que consiste de acilsulfonamida C1-6, alcoxi C1-4, alquilo C1-8, alquilamino C1-4, alquilcarboxamida C1-6, alquilsulfonamida C1-4, alquilsulfonilo C1-4, alquiltio C1-4, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino

514

C2-6, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo y sulfonamida, y donde alcoxi C1-4, alquilo C1-8, alquilamino C1-4, alquilcarboxamida C1-6, alquilsulfonamida C1-4, alquilsulfonilo C1-4, alquiltio C1-4, carbamimidoilo, dialquilamino C2-6, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C1-6, alcoxi C1-4, alquilo C1-7, alquilcarboxamida C1-4, alquilsulfonilo C1-4, carboxi, dialquilamino C2-6, dialquilcarboxamida C2-6, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo y fosfonooxi donde dicho alquilo C1-7 y alquilcarboxamida C1-4 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxi C1-4 e hidroxi; y

R12, R13, R14 y R15 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C1-8, y halógeno.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es $N-R_2$;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W es NH;

Q es O;

X e Y son ambos N;

Z es nitro, ciano, $C(O)CH_3$, amino, CH_3, CH_2CH_3, o C=CH;

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, o $-S(O)_2R_{22}$ en el cual R_{22} es C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en acilo C_{1-5}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carbo-alcoxi C_{1-5}, carboxi, ciano, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho alquilo C_{1-7}, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5

516

515

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico;

Ar_1 es fenilo, 3-piridilo, o 2-piridilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15},

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-6}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-6}, alquilsulfonamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carbamimidoilo, dialquilamino C_{2-6}, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carboxi, dialquilamino C_{2-6}, dialquilcarboxamida C_{2-6}, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, fenilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} son cada uno independientemente CH_3, o F.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:

A y B son ambos $-CH_2CH_2-$;

D es N-R_2;

V_1 y V_2 son ambos un enlace;

W y Q son ambos O;

X e Y son ambos N;

Z está seleccionado del grupo que consiste en CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo, o C≡CH;

516

R_2 es $-C(O)OR_{22}$, $-C(O)R_{22}$, $-R_{22}$, $-CH_2C(O)R_{22}$, o $-CH_2C(O)NHR_{22}$, donde R_{22} es alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilsulfonilo C_{1-4}, amino, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, haloalcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, fenilo, y fenoxi, donde dicho alquilo C_{1-7}, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haloalcoxi C_{1-4}, y heterocíclico;

Ar_1 es fenilo, 2-piridilo, o 3-piridilo cada uno opcionalmente sustituido con R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15},

donde R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en acilsulfonamida C_{1-8}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, amino, carbamimidoilo, carboxi, ciano, dialquilamino C_{2-8}, halógeno, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, y sulfonamida, y donde alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-8}, alquilamino C_{1-4}, alquilcarboxamida C_{1-8}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-7}, alquilcarboxamida C_{1-4}, heteroarilo, hidroxilo, y fosfonooxi donde dicho alquilo C_{1-7} y alquilcarboxamida C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} e hidroxi; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8}, y halógeno.

52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, en el cual R_2 está seleccionado del grupo que consiste en metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *iso*-propoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *iso*-butoxicarbonilo, y *n*-pentiloxicarbonilo.

525

53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, en el cual R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en sulfamoilo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, metansulfonilo, etansulfonilo, propano-1-sulfonilo, hidroximetilo; 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; 4-hidroxi-butilo; fosfonooximetilo; 2-fosfonooxi-etilo; 3-fosfonooxi-propilo; y 4-fosfonooxi-butilo.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-metilsulfanilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

[6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

[6-(1-ciclopropilmetilo-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster 2-isopropilo-5-metilo-ciclohexílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona;

(2-cloro-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[6-(1-metansulfonilo-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{5-nitro-6-[1-(propano-1-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[1-(Butano-1-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{5-nitro-6-[1-(tiofeno-2-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{6-[1-(1-metilo-1H-imidazol-4-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

{6-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-ciano-6-(3-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-acetil-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[5-amino-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster etílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isobutílico de ácido 4-[5-ciano-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-[1-(3,3-dimetil-2-oxo-butilo)-piperidin-4-iloxi]-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

519

4-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-6-[1-(piridina-3-carbonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-(1-Formil-piperidin-4-iloxi)-6-(4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo y

4-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-6-[1-(piridina-2-carbonilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

{6-[1-(3,3-dimetil-butilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-{6-[1-(3-metilo-butilo)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina;

(4-Metansulfonilo-fenilo)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina;

éster etílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

{6-[1-(2-Etoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

520

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-{2-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico y

éster terc-butílico de ácido 3-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico;

N-(4-Metansulfonilo-fenilo)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidina-4,6-diamina;

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona y

1-{4-[6-(4-Metansulfonilo-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenilamino)-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Etinil-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-ilamino}-3-flúor-benzonitrilo;

521

{5-etinilo-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilo)-amina;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2--sulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-flúor-etil)-2-metilo-piridin-3-ilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{2-[4-flúor-6-(2-isopropoxi-etil)-piridin-3-ilamino]-3-metilo-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[2-flúor-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-propionil-sulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,3-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster isobutílico de ácido 4-[5-Acetil-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-[4-(1-bencil-azetidin-3-iloxi)-6-(6-metansulfonilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(6-propilo-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-flúor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etansulfonilo)-2-flúor-fenilamino]-3-oxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-flúor-4-(4-metilo-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-flúor-4-(3-metilo-butiloamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-flúor-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(4-dimetilamino-2-flúor-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-flúor-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciano-6-[2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciano-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

- 523

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-propoxi-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-propilamino-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etilamino)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-metansulfonilo-etil)-metilo-amino]-fenilamino}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Bromo-2,5-diflúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2,5-diflúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metilo-piridin-3-ilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(2-metilo-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilo)-{6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-il}-amina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-propoxi-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

45

524

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-4-metilo-piridin-3-ilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-(N-hidroxicarbamimidoilo)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Carbamimidoilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(4-metilo-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-2-metilo-piridin-3-ilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-4-metilo-piridin-3-ilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico éster isopropílico de ácido;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etilsulfamoil)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(N-hidroxicarbamimidoilo)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoil-2,5-diflúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilo)-(2-metoxi-etil)-amino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamimidoilo-2,5-diflúor-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-flúor-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-butan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[2-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-3-metilo-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-4-flúor-piridin-3-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-[5-Amino-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:

éster terc-butílico de ácido 4-({[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-il]-isopropilo-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-metoxi-propilo)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(5-isopropoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Ciclopropoxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(piridina-2-carbonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metansulfonilamino-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-metoxi-6'-metilo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-propan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluormetoxi-fenoxi)-etanona;

N-(4-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida;

N-(3-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida;

N-(3,5-Dicloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-trifluormetil-fenilo)-acetamida;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-fenilo-acetamida;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-isopropilo-fenilo)-acetamida;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-metoxi-fenilo)-acetamida;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(3-trifluormetil-fenilo)-acetamida;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(3-metoxi-propano-1-sulfonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-metilo-6-[2-metilo-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tiofeno-2-carbonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{6-[(2-Isopropoxi-etil)-metilo-amino]-2-metilo-piridin-3-iloxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etansulfonilo)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etansulfonilo)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Amino-2-metilo-piridin-3-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(3-metilo-butilo)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

1-(3,4-Dicloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(3-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-3-il-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-fenilo-etanona;

1-(2,4-Dimetoxi-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(4-metilo-penti)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-isopropoxi-propan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-isopropoxi-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-propan-1-ona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(5-metilo-hexil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

ácido 3-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propano-1-sulfónico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-(1-pentil-piperidin-4-iloxi)-pirimidina;

4-(1-Butilo-piperidin-4-iloxi)-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidina;

ácido 4-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-ciclohexancarboxílico;

1-(4-Dietilamino-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(2-metilo-4-fenilo-furan-3-il)-etanona;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-metilo-pirimidina;

529

ácido 4-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butírico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metilo-pentan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metilo-hexan-2-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-6-metilo-heptan-2-ona;

ácido 5-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-pentanoico;

5-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-pentanonitrilo;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-piridin-2-il-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-4-il-etanona;

ácido 2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-ilmetil}-acrílico;

1-[1,4]Dioxan-2-il-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-p-tolil-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metoxi-fenilo)-etanona;

-530

1-(2-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

3-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo;

1-(2,4-dimetil-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(4-cloro-3-metilo-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(4-Difluormetoxi-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-fenilo-tiofen-2-il)-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona;

éster etílico de ácido {4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acético;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(4-metoxi-ciclohexilo)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isobutoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Ciclopropoxi-etoxi)-2-flúor-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-flúor-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(3-metoxi-propoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-(2-terc-Butoxi-etoxi)-2-flúor-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-sulfo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-trifluormetoxi-fenoxi)-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,5-diflúor-4-trifluormetoxi-fenoxi)-5-prop-1-inil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(6-metoxi-4-metilo-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[6-(2-isopropoxi-etil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenoxi)-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-piridin-2-il-propan-1-ona;

4-{5-etinilo-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-3-flúor-benzonitrilo;

5-etinilo-4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

4-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-etinilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidina;

532

4-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidina;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(3-metilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilamino-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido *cis*-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-carbámico;

éster isopropílico de ácido *trans*-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-carbámico;

N-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-3-metilo-butiramida;

N-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilo}-isobutiramida;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-flúor-6-(2-metansulfonilo-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-Ciclopropilo-6-[2,5-diflúor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(5-Ciclopropilo-6-{2,5-diflúor-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-flúor-etil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{2-[2,5-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-3-metilo-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

564

- 533

éster isopropílico de ácido (R)-4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido (S)-4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido (R)-4-(5-etinilo-6-{2-flúor-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido (S)-4-(2-{2-flúor-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-3-metilo-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[4-flúor-6-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[4-flúor-6-(2-metansulfonilo-etil)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{2-[2,5-diflúor-4-(2-isopropoxi-etil)-fenoxi]-3-metilo-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-propionil-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2–sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2–sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,5-diflúor-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2,3-diflúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(2-{2-flúor-4-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-3-metilo-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(3-flúor-1-oxi-piridin-4-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(5'-metoxi-6-metilo-[2,2']bipiridinil-5-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

534

éster isopropílico de ácido 4-{5-etinilo-6-[2-flúor-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2,5-diflúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2,5-diflúor-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-etinilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable del mismo.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-metanona;

(6-Amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etil-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(2-metilo-6-pentil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-flúor-fenilo)-etanona;

535

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-6-[1-(2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetoxi-fenilo)-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etansulfonilo)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

4-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(5-Iodo-piridin-2-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[N-(2-isopropoxi-etil)-carbamimidoilo]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carboxi-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

4-(4-Bromo-2-flúor-fenoxi)-6-[1-(3-isopropilo-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metilo-pirimidina;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(5-Metansulfonilo-piridin-2-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Ciclopropilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-Metansulfonilo-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

ácido 4-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-butírico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluormetil-fenilo)-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilsulfanil)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-(2,5-Dimetoxi-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-cloro-2-metilo-piridin-3-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-flúor-fenilo)-etanona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluormetil-fenilo)-etanona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metansulfonilo-fenilo)-etanona;

1-(4-cloro-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

4-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo;

1-(3,4-diflúor-fenilo)-2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

537

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2,4-difluór-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-butan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metilo-pentan-1-ona;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metilo-hexan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Bromo-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(metoxi-metilo-carbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Ciano-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-(5-Aminometil-4,5-dihydro-oxazol-2-il)-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[6-(3-Metansulfonilo-pirrolidin-1-il)-2-metilo-piridin-3-iloxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

538

éster isopropílico de ácido 4-[6-(6-Benzilamino-2-metilo-piridin-3-iloxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etilamino)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{6-[(2-Metansulfonilo-etil)-metilo-amino]-2-metilo-piridin-3-iloxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-hidroxicarbamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(4-isopropilo-piperazine-1-carbonilo)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-metansulfonilo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carboximetil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Dimetilcarbamoilmetil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-sulfamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-propionil-sulfamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-etinilo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[5-Bromo-6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(2-metansulfonilo-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Carbamoilmetil-2-flúor-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-{[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

C-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-C-(4-flúor-fenilo)-metilenamina;

3-terc-Butoxi-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona;

2-Etoxi-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona;

{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona;

(S)-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-2-metilamino-butan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-(6-{2-flúor-4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metilo-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

540

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

(R)-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-2-metilamino-butan-1-ona;

(S)-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-butan-1-ona;

(R)-N-(1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonilo}-2-metilo-propilo)-acetamida;

(S)-N-(1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonilo}-2-metilo-propilo)-acetamida;

(R)-N-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metilo-2-oxo-etil)-acetamida;

(S)-N-(2-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metilo-2-oxo-etil)-acetamida;

éster (S)-tetrahidro-furan-3-ílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster (R)-tetrahidro-furan-3-ílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-Amino-4-etansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-[6-(4-Metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido (1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonilo}-2-metilo-propilo)-carbámico;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico;

3-Amino-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metilo-pentan-1-ona;

2-Amino-1-{4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metilo-butan-1-ona;

éster isopropílico de ácido 4-{6-[2-flúor-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metilo-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-[5-metilo-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

éster terc-butílico de ácido 4-({Ciclopropilo-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-({Ciclopropilo-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

éster isopropílico de ácido 4-({[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-isopropilo-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; y

éster isopropílico de ácido 4-({Ciclopropilmetil-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenoxi)-5-metilo-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:

éster isopropílico de ácido 4-[6-(2-flúor-4-metansulfonilo-fenilamino)-5-metilo-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico;

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

64. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 y un portador farmacéuticamente aceptable.

542

65. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la producción de un medicamento para ser usado en el tratamiento de un desorden relacionado con el metabolismo.

66. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual dicho desorden relacionado con el metabolismo está seleccionado del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia o síndrome X.

67. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la producción de un medicamento para usarlo en la disminución de la ingestión de comida en un individuo.

68. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la producción de un medicamento para ser usado para inducir saciedad en un individuo.

69. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la producción de un medicamento para ser usado en el control o disminución del aumento de peso en un individuo.

70. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 67 a 69, donde dicho individuo es un mamífero.

71. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, donde dicho mamífero es un ser humano.

72. El uso de acuerdo con la reivindicación 71, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 18,5 hasta aproximadamente 45.

543

73. El uso de acuerdo con la reivindicación 71, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 25 hasta aproximadamente 45.

74. El uso de acuerdo con la reivindicación 71, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 45.

75. El uso de acuerdo con la reivindicación 71, donde dicho ser humano tiene un índice de masa corporal de aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45.

76. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para ser usado en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

77. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para ser usado en un método de profilaxis o tratamiento del desorden relacionado con el metabolismo del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.

78. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para ser usado en un método para disminuir la ingestión de alimento del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.

79. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para ser usado en un método para inducir saciedad del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.

56

544

80. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para ser usado en un método para controlar o disminuir el aumento de peso de un cuerpo humano o de animal mediante terapia.

81. El método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar por lo menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 y un portador farmacéuticamente aceptable.

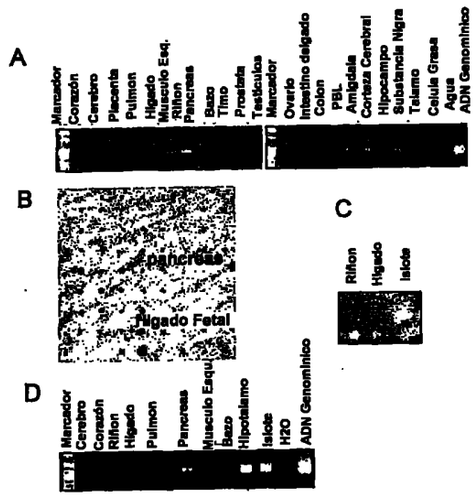

A
Marcador
Corazón
Cerebro
Placenta
Pulmon
Hígado
Músculo Esq.
Riñon
Pancreas
Bazo
Timo
Prostata
Testículos
Marcador
Ovario
Intestino delgado
Colon
PBL
Amigdala
Corteza Cerebral
Hipocampo
Substancia Nigra
Talamo
Celula Grasa
Agua
ADN Genomínico
B
Páncreas
Hígado Fetal
C
Riñon
Hígado
Islote
D
Marcador
Cerebro
Corazón
Riñon
Hígado
Pulmon
Pancreas
Musculo Esqu
Bazo
Hipotalamo
Islote
H2O
ADN Genomínico

FIGURA 1.

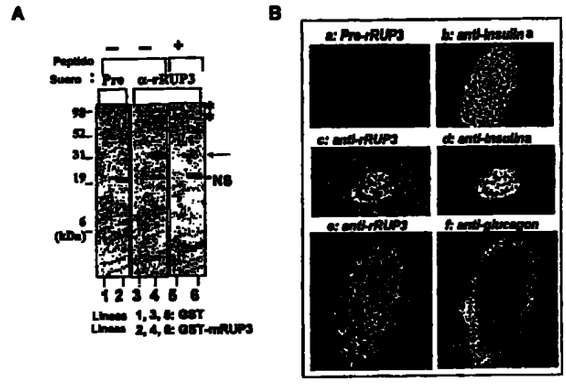

A
B
Peptide
Suero :
Pre
cr-rRUP3
98-
52-
31-
19-
6
(kDa)
NS
1 2 3 4 5 6
Líneas 1, 3, 5: GST
Líneas 2, 4, 6: GST-mRUP3
a: Pre-rRUP3
b: anti-insulina
c: anti-rRUP3
d: anti-insulina
e: anti-rRUP3
f: anti-glucagon

FIGURA 2.

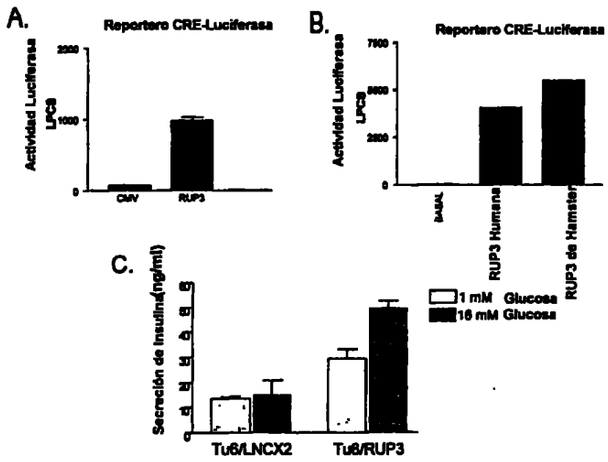

A.
Reportero CRE-Luciferasa
Actividad Luciferasa
UFCs
2000
1000
0
CMV
RUP3
B.
Reportero CRE-Luciferasa
Actividad Luciferasa
UFCs
7000
5000
2000
0
BASAL
RUP3 Humana
RUP3 de Hamster
C.
Secreción de Insulina(ng/ml)
6
5
4
3
2
1
0
1 mM Glucosa
16 mM Glucosa
Tu6/LNCX2
Tu6/RUP3

FIGURA 3.

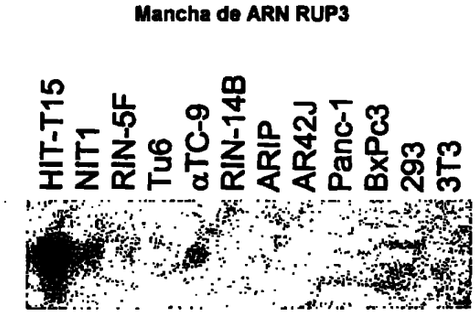

Mancha de ARN RUP3
HIT-T15
NIT1
RIN-5F
Tu6
αTC-9
RIN-14B
ARIP
AR42J
Panc-1
BxPc3
293
3T3

FIGURA 4.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.
Jones, Robert M.
Semple, Graeme
Xiong, Yifeng
Shin, Young-Jun
Ren, Albert S.
Calderon, Imelda
Fioravanti, Beatriz
Choi, Jin Sun Karoline
Lehmann, Juerg
Bruce, Marc A.

<120> DERIVADOS ARILO Y HETEROARILO TRISUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL METABOLISMO Y LA PROFILAXI Y TRATAMIENTO DE DESORDENES RELACIONADOS CON LOS MISMOS

<130> 59.US3.REG

<150> 60/487,370
<151> 2003-07-14

<150> 60/486,728
<151> 2003-07-11

<160> 7

<170> PatentIn versión 3.2

<210> 1
<211> 1191
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1
atgtacccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttgg aatcatcttt ctcatttgga 60

gtgatccttg ctgtcctggc ctccctcatc attgctacta acacactagt ggctgtggct 120

gtgctgctgt tgatccacaa gaatgatggt gtcagtctct gcttcacctt gaatctggct 180

gtggctgaca cctigattgg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc 240

ccttctcggc ccatcacagaa gacccctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttcctcc 300

gcagctgcct ctgtcttcac ggtcatgctg atcaccttig acaggtacct tgccatcaag 360

cagccccttcc gctacttgaa gatcatgagt gggttcgtgg ccggggcctg cattgccggg 420

ctgtggttag tgtcttacct cattggcttc ctccctctcg gaatccccat gttccagcag 480

actgcctaca aagggcagtg cagcttcttt gctgtatttc accctcactt cgtgctgacc 540

ctctcctgcg ttggcttctt cccagccatg ctcctctttg tcttcttcta ctgcgacatg 600

ctcaagattg cctccatgca cagccagcag attcgaaaga tggaacatgc aggagccatg 660

gctggaggtt atcgatcccc acggactccc agcgacttca aagctctccg tactgtgtct 720

gttctcattg ggagctttgc tctatcctgg acccccttcc ttatcactgg cattgtgcag 780

gtggcctgcc aggagtgtca cctctaccta gtgctggaac ggtacctgtg gctgctcggc 840

gtgggcaact ccctgctcaa cccactcatc tatgcctatt ggcagaagga ggtgcgactg 900

cagctctacc acatggccct aggagtgaag aaggtgctca cctcattcct cctctttctc 960

tcggccagga attgtggccc agagaggccc agggaaagtt cctgtcacat cgtcactatc 1020

tccagctcag agtttgatgg cgaattcgga tccaagggca attctgcaga tatccagcac 1080

agtggcggcc gctcgagtct agagggcccg cggttcgaag gtaagcctat ccctaaccct 1140

ctcctcggtc tcgattctac gcgtaccggt catcatcacc atcaccattg a 1191

<210> 2
<211> 396
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<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> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Homo sapiens

<400> 3
cattgccggg ctgtggttag tgtc 24

<210> 4
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Homo sapiens

<400> 4
ggcatagatg agtgggttga gcag 24

<210> 5
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Rat Primer

<400> 5
catgggccct gcaccttctt tg 22

<210> 6
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Rat Primer

<400> 6
gctccggatg gctgatgata gtga 24

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Nueva Secuencia

<400> 7

Arg Giy Pro Glu Arg Thr Arg Glu Ser Ala Tyr His Ile Val Thr Ile
1 5 10 15

Ser His Pro Glu Leu Asp Gly
20

554

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion [illegible] Folios: 556
Fecha (AMD) 2006-02-03 17:09:27
Tramite 411 PCT-PRLIM 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2060 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] 176
- Dibujos de ser estos pertinentes [X] 547
- 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_____

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

555

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	6 10703
	Solicitud internacional	US2004/022327
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	436
	Oficio No.	3828

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 ESPEJEL DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR. 2006
jramos

557