SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

GF

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 06-89252

54. **TITULO** DERIVADOS DE BENZAMIDA Y SU USO COMO AGENTES ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/415, 31/426, 31/427; A61P 3/10.

71. **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 2006-09-06.

SS.

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

PETITORIO

AS: 101.750

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-069252- -00000-0000
Fec: 2006-09-05 15:01:45 Dep: 2020 DIRECCION DE SIGNOS DISTINTIVOS
Tip: 11 PATENTES II
Exp: 378 FASE NACIONAL
Fol: 1 PRESENTACION Cod: 319

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18/09/06

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**	**Nombre: ASTRAZENECA AB** **Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia** **Nacionalidad o Domicilio: Suecia** **Lugar de Constitución: Suecia** **Teléfono: Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 **REPRESENTANTE O APODERADO**	**Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** **Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9** **Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700** **E-mail:**	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 80.410.337 TP 57492
4 **INVENTOR (ES) (72)**	**Nombre: Craig Johnstone, Darren Mckerrecher, Kurt Gordon Pike** **Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, Reino Unido (Respectivam.)** **Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido (Respectivamente)**	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/000545 Fecha 15-02-2005
Publicación Internacional No. WO 2005/080359 A1 Fecha 01-09-2005

Título (54): DERIVADOS DE BENZAMIDA Y SU USO COMO AGENTES ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/415, 31/426, 31/427; A61P 3/10.

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	18-02-2004	0403583.7
	GB	16-06-2004	0413386.4
	GB	16-10-2004	0423039.7

9 Comprobante de pago No. 06-52.699 **Fecha** 05-09-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $463.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
  Tarjeta de Propietarios
  Documentos PCT.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-089252- -00000-0000
Fec 2006-09-06 16:21:45 Dep: 2020 NUEVE ACTUACIONES
Tra: 11 PATENTES
Act: 378 FASENACIONALI
ACTUACION PRESENTACION
Folios: 316

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 52,699
FECHA : JULIO 12 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
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54971425	12/07/2006	13,940,000.00

***** 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._____

folios 4 y 5
tarjetas temáticas

folio 6
Extracto publicación.

AS 101,750

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080359 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 277/46, 417/12, 231/40, 403/12, 487/08, A61K 31/415, 31/426, 31/427, A61P 3/10

(21) International Application Number: PCT/GB2005/000545

(22) International Filing Date: 15 February 2005 (15.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0403593.7	18 February 2004 (18.02.2004)	GB
0413386.4	16 June 2004 (16.06.2004)	GB
0423039.7	16 October 2004 (16.10.2004)	GB

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Sodertalje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: JOHNSTONE, Craig [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). MCKERRECHER, Darren [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PIKE, Kurt, Gordon [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Sodertalje (SE).

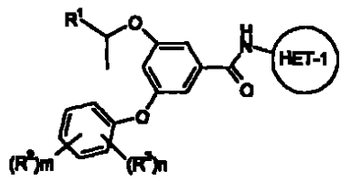
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, 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, IS, IT, LT, 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*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

[Continued on next page]

(54) Title: BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS GLUCOKINASE ACTIVATING AGENTS



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I): wherein: R^1 is methoxymethyl; R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ and HET-2; HET-1 is a 5- or 6-membered, optionally substituted C-linked heteroaryl ring; HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked optionally substituted heterocyclyl ring; R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano; R^4 is selected from for example hydrogen, optionally substituted (1-4C)alkyl and HET-2; R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl; or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3; HET-3 is for example an optionally substituted N-linked, 4, 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring; p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2; m is 0 or 1; n is 0, 1 or 2; provided that when m is 0, then n is 1 or 2; or a salt, pro-drug or solvate thereof, are described. Their use as GLK activators, pharmaceutical compositions containing them, and processes for their preparation are also described.

WO 2005/080359 A1



5

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.

BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS GLUCOKINASE ACTIVATING AGEN

The present invention relates to a group of benzoyl amino heterocyclyl compounds which are useful in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through glucokinase (GLK or GK), leading to a decreased glucose threshold for insulin secretion. In addition the compounds are predicted to lower blood glucose by increasing hepatic glucose uptake. Such compounds may have utility in the treatment of Type 2 diabetes and obesity. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds and to methods of treatment of diseases mediated by GLK using said compounds.

In the pancreatic β-cell and liver parenchymal cells the main plasma membrane glucose transporter is GLUT2. Under physiological glucose concentrations the rate at which GLUT2 transports glucose across the membrane is not rate limiting to the overall rate of glucose uptake in these cells. The rate of glucose uptake is limited by the rate of phosphorylation of glucose to glucose-6-phosphate (G-6-P) which is catalysed by glucokinase (GLK) [1]. GLK has a high (6-10mM) Km for glucose and is not inhibited by physiological concentrations of G-6-P [1]. GLK expression is limited to a few tissues and cell types, most notably pancreatic β-cells and liver cells (hepatocytes) [1]. In these cells GLK activity is rate limiting for glucose utilisation and therefore regulates the extent of glucose induced insulin secretion and hepatic glycogen synthesis. These processes are critical in the maintenance of whole body glucose homeostasis and both are dysfunctional in diabetes [2].

In one sub-type of diabetes, Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 2 (MODY-2), the diabetes is caused by GLK loss of function mutations [3, 4]. Hyperglycaemia in MODY-2 patients results from defective glucose utilisation in both the pancreas and liver [5]. Defective glucose utilisation in the pancreas of MODY-2 patients results in a raised threshold for glucose stimulated insulin secretion. Conversely, rare activating mutations of GLK reduce this threshold resulting in familial hyperinsulinism [6, 6a, 7]. In addition to the reduced GLK activity observed in MODY-2 diabetics, hepatic glucokinase activity is also decreased in Type 2 diabetics [8]. Importantly, global or liver selective overexpression of GLK prevents or reverses the development of the diabetic phenotype in both dietary and genetic models of the disease [9-12]. Moreover, acute treatment of Type 2 diabetics with fructose improves glucose tolerance through stimulation of hepatic glucose utilisation [13]. This effect is believed to be

mediated through a fructose induced increase in cytosolic GLK activity in the hepatocyte by the mechanism described below [13].

Hepatic GLK activity is inhibited through association with GLK regulatory protein (GLKRP). The GLK/GLKRP complex is stabilised by fructose-6-phosphate (F6P) binding to the GLKRP and destabilised by displacement of this sugar phosphate by fructose-1-phosphate (F1P). F1P is generated by fructokinase mediated phosphorylation of dietary fructose. Consequently, GLK/GLKRP complex integrity and hepatic GLK activity is regulated in a nutritionally dependent manner as F6P is dominant in the post-absorptive state whereas F1P predominates in the post-prandial state. In contrast to the hepatocyte, the pancreatic β-cell expresses GLK in the absence of GLKRP. Therefore, β-cell GLK activity is regulated extensively by the availability of its substrate, glucose. Small molecules may activate GLK either directly or through destabilising the GLK/GLKRP complex. The former class of compounds are predicted to stimulate glucose utilisation in both the liver and the pancreas whereas the latter are predicted to act exclusively in the liver. However, compounds with either profile are predicted to be of therapeutic benefit in treating Type 2 diabetes as this disease is characterised by defective glucose utilisation in both tissues.

GLK, GLKRP and the K_{ATP} channel are expressed in neurones of the hypothalamus, a region of the brain that is important in the regulation of energy balance and the control of food intake [14-18]. These neurones have been shown to express orectic and anorectic neuropeptides [15, 19, 20] and have been assumed to be the glucose-sensing neurones within the hypothalamus that are either inhibited or excited by changes in ambient glucose concentrations [17, 19, 21, 22]. The ability of these neurones to sense changes in glucose levels is defective in a variety of genetic and experimentally induced models of obesity [23-28]. Intracerebroventricular (icv) infusion of glucose analogues, that are competitive inhibitors of glucokinase, stimulate food intake in lean rats [29, 30]. In contrast, icv infusion of glucose suppresses feeding [31]. Thus, small molecule activators of GLK may decrease food intake and weight gain through central effects on GLK. Therefore, GLK activators may be of therapeutic use in treating eating disorders, including obesity, in addition to diabetes. The hypothalamic effects will be additive or synergistic to the effects of the same compounds acting in the liver and/or pancreas in normalising glucose homeostasis, for the treatment of Type 2 diabetes. Thus the GLK/GLKRP system can be described as a potential "Diabesity" target (of benefit in both Diabetes and Obesity).

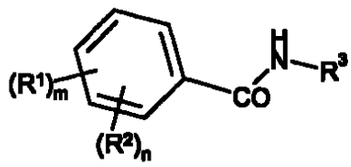
GLK is also expressed in specific entero-endocrine cells where it is believed to control the glucose sensitive secretion of the incretin peptides GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) and GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) from gut K-cells and L-cells respectively (32, 33, 34). Therefore, small molecule activators of GLK may have additional beneficial effects on insulin secretion, β-cell function and survival and body weight as a consequence of stimulating GIP and GLP-1 secretion from these entero-endocrine cells.

In WO00/58293 and WO01/44216 (Roche), a series of benzylcarbamoyl compounds are described as glucokinase activators. The mechanism by which such compounds activate GLK is assessed by measuring the direct effect of such compounds in an assay in which GLK activity is linked to NADH production, which in turn is measured optically - see details of the *in vitro* assay described hereinafter. Compounds of the present invention may activate GLK directly or may activate GLK by inhibiting the interaction of GLKRP with GLK.

Further GLK activators have been described in WO03/095438 (substituted phenylacetamides, Roche), WO03/055482 (carboxamide and sulphonamide derivatives, Novo Nordisk), WO2004/002481 (arylcarbonyl derivatives, Novo Nordisk), and in WO03/080585 (amino-substituted benzoylaminoheterocycles, Banyu).

Our International application Number: WO03/000267 describes a group of benzoyl amino pyridyl carboxylic acids which are activators of the enzyme glucokinase (GLK).

Our International application Number: WO03/015774 describes compounds of the Formula (A):



(A)

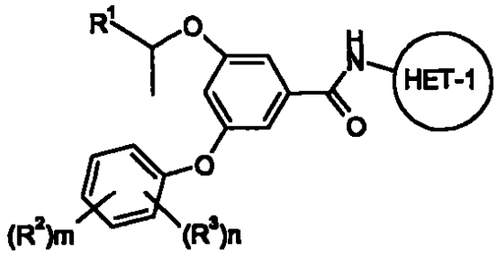
wherein R^3 is a substituted heterocycle other than a carboxylic acid substituted pyridyl.

International application WO2004/076420 (Banyu) describes compounds which are generally a subset of those described in WO03/015774, wherein for example R^1 is an (substituted) alkyl ether and R^2 is (substituted) phenoxy.

We have surprisingly found a small group of compounds, generally a selected subgroup of those described in WO 03/015774, which have generally superior potency for the GLK enzyme, and more advantageous physical properties, including, for example, one or more of higher aqueous solubility, higher permeability, and/or lower plasma protein binding.

Consequently, such compounds having a balance of these properties would be expected to display higher plasma free drug levels and superior in vivo efficacy after oral dosing as determined, for example, by activity in Oral Glucose Tolerance Tests (OGTTs). Therefore this group of compounds would be expected to provide superior oral exposure at a lower dose and thereby be particularly suitable for use in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through GLK.

Thus, according to the first aspect of the invention there is provided a compound of Formula (I):



(I)

wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ and HET-2;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1 or 2 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted

with 1 group selected from R^7) and -C(O)NR^5R^5], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from –OR^5, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, -C(O)NR^4R^5, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and –S(O)pR^5;

HET-3 is an N-linked, 4, 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an N-linked, 7 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, S and N, wherein a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)- group and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom) wherein a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)-; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from hydroxy and R^3;

R^8 is selected from –OR^5, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, -C(O)NR^4R^5, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, HET-3 (wherein said ring is unsubstituted), (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and –S(O)pR^5;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a salt, pro-drug or solvate thereof as hereinbefore defined, with the proviso that compounds exemplified in WO2004/076420, which would otherwise fall within the scope of this invention, are excluded.

In another aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined, wherein

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from –C(O)-HET-3 and $-SO_2$-HET-3;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1 or 2 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl; or

R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-3 is an N-linked, 4, 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an N-linked, 7 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, S and N, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- group and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom) wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from hydroxy and R^3;

R^8 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, HET-3 (wherein said ring is unsubstituted), (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof;

In a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), as hereinbefore defined or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein:

HET-3 is an N-linked, 4 to 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8.

In another aspect of the invention, there is provided a compounds of the formula (I) as hereinbefore defined, wherein

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from $-C(O)NR^{41}R^{51}$, $-SO_2NR^{41}R^{51}$ and $-S(O)_pR^{41}$;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1 or 2 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^{41} is selected from (1-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

R^{51} is hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^4 is selected from (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-3 is an N-linked, 4, 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an N-linked, 7 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, S and N, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- group and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom) wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from hydroxy and R^3;

R^8 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, HET-3 (wherein said ring is unsubstituted), (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined, or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein:

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], and HET-2;

HET-3 as an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom) wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-, is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from R^3.

In another aspect of the invention, there is provided a compounds of the formula (I) as hereinbefore defined, wherein

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is HET-2;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1 or 2 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-3 is an N-linked, 4, 5 or 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an N-linked, 7 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, S and N, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- group and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to a S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom) wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from hydroxy and R^3;

R^8 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, HET-3 (wherein said ring is unsubstituted), (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof;

It will be understood that when R^4 is $-C(O)NR^5R^5$, each R^5 is independently selected from hydrogen and (1-4C)alkyl, and therefore this definition of R^4 includes (but is not limited to) $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$ and –CONMeEt.

It will be understood that where a compound of the formula (I) contains more than one HET-2 ring, they may be the same or different.

It will be understood that where a compound of the formula (I) contains more than one group R^4, they may be the same or different.

It will be understood that where a compound of the formula (I) contains more than one group R^5, they may be the same or different.

It will be understood that where a compound of the formula (I) contains more than one group R^8, they may be the same or different.

A similar convention applies for all other groups and substituents on a compound of formula (I) as hereinbefore defined.

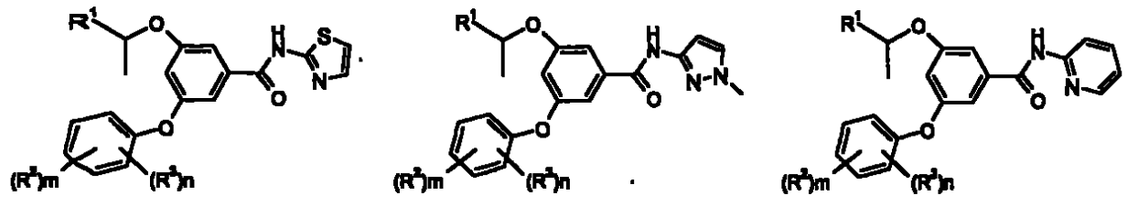
Compounds of Formula (I) may form salts which are within the ambit of the invention. Pharmaceutically acceptable salts are preferred although other salts may be useful in, for example, isolating or purifying compounds.

In another aspect, the invention relates to compounds of formula (I) as hereinabove defined or to a pharmaceutically acceptable salt.

In another aspect, the invention relates to compounds of formula (I) as hereinabove defined or to a pro-drug thereof. Suitable examples of pro-drugs of compounds of formula (I) are in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (I). Therefore in another aspect, the invention relates to compounds of formula (I) as hereinabove defined or to an in-vivo hydrolysable ester thereof.

In this specification the generic term "alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched-chain alkyl groups such as *t*-butyl are specific for the branched chain version only. For example, "(1-4C)alkyl" includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. An analogous convention applies to other generic terms.

For the avoidance of doubt, reference to the group HET-1 containing a nitrogen in the 2-position, is intended to refer to the 2-position relative to the amide nitrogen atom to which the group is attached. For example, the following structures are encompassed (but not limited to):



Suitable examples of HET-1 as a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring as hereinbefore defined, include thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl and triazolyl.

It will be understood that HET-2 can be a saturated, or partially or fully unsaturated ring.

Suitable examples of HET-2 include azetidinyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinyl), 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, pyranyl, and 4-pyridonyl.

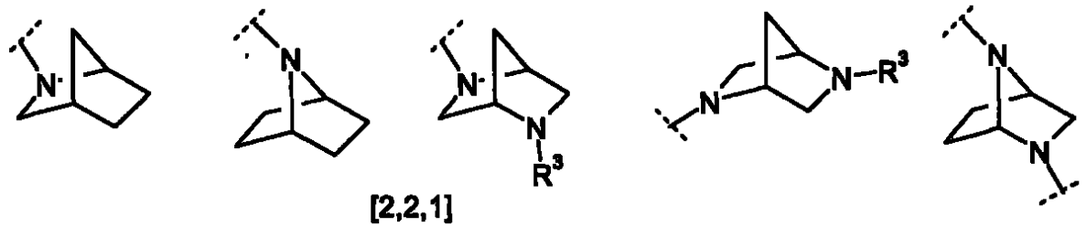
It will be understood that HET-2 may be linked by any appropriate available C or N atom, therefore for example, for HET-2 as "imidazolyl" includes 1- , 2-, 4- and 5- imidazolyl.

Suitable examples of HET-3 as a 4-6 membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring are morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and azetidinyl.

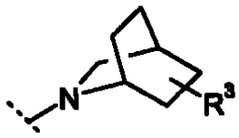
Suitable examples of HET-3 as a 7-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring are homopiperazinyl, homo-morpholino, homo-thiomorpholino (and versions thereof wherein the sulfur is oxidised to an SO or $S(O)_2$ group) and homo-piperidinyl.

Suitable examples of HET-3 as an 6-10 membered bicyclic heterocyclic ring are bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring such as those illustrated by the

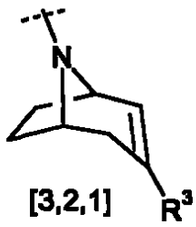
structures shown below (wherein the dotted line indicates the point of attachment to the rest of the molecule):



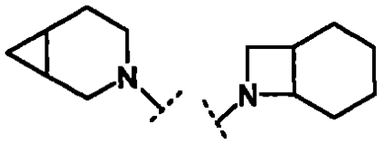
[2,2,1]



[2,2,2]



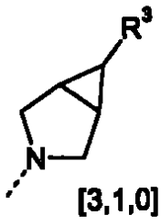
[3,2,1]



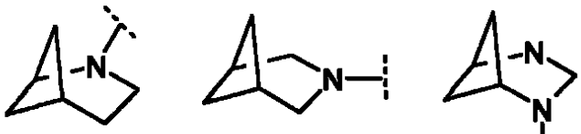
[4,1,0] [4,2,0]



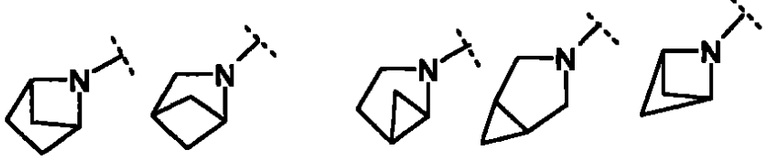
[3,2,0]



[3,1,0]

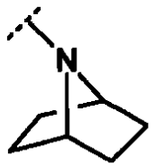


[3,1,1]



[2,1,1] [3,1,0] [1,1,1]

In particular HET-3 is a [2,2,1] system such as



(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl).

Suitable examples of HET-4 are furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl and triazolyl.

It will be appreciated that, where definitions of heterocylyl groups HET-1 to HET-4 encompass heteroaryl rings which may be substituted on nitrogen, such substitution may not result in charged quaternary nitrogen atoms. It will be appreciated that the definitions of HET-1 to HET-4 are not intended to include any O-O, O-S or S-S bonds. It will be appreciated that the definitions of HET-1 to HET-4 are not intended to include unstable structures.

Examples of **(1-4C)alkyl** include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and tert-butyl; examples of **(3-6C)cycloalkyl** include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl; examples of **halo** include fluoro, chloro, bromo and iodo; examples of **hydroxy(1-4C)alkyl** include hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxyisopropyl and 4-hydroxybutyl; examples of **(1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl** include methoxymethyl, ethoxymethyl, tert-butoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, methoxypropyl, 2-methoxypropyl and methoxybutyl; examples of **(1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl** include methylsulfinylmethyl, ethylsulfinylmethyl, ethylsulfinylethyl, methylsulfinylpropyl, methylsulfinylbutyl, methylsulfonylmethyl, ethylsulfonylmethyl, ethylsulfonylethyl, methylsulfonylpropyl, methylsulfonylbutyl, methylthiomethyl, ethylthiomethyl, ethylthioethyl, methylthiopropyl, and methylthiobutyl; examples of **amino(1-4C)alkyl** include aminomethyl, aminoethyl, 2-aminopropyl, 3-aminopropyl, 1-aminoisopropyl and 4-aminobutyl; examples of **(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl** include (N-methyl)aminomethyl, (N-ethyl)aminomethyl, 1-((N-methyl)amino)ethyl, 2-((N-methyl)amino)ethyl, (N-ethyl)aminoethyl, (N-methyl)aminopropyl, and 4-((N-methyl)amino)butyl; examples of **di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl** include dimethylaminomethyl, methyl(ethyl)aminomethyl, methyl(ethyl)aminoethyl, (N,N-diethyl)aminoethyl, (N,N-dimethyl)aminopropyl and (N,N-dimethyl)aminobutyl; examples of **(1-4C)alkylamino** include methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino and tert-butylamino; examples of **di(1-4C)alkylamino** include dimethylamino, methyl(ethyl)amino, diethylamino, dipropylamino, di-isopropylamino and dibutylamino; examples of **–C(O)(1-4C)alkyl** include methylcarbonyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl and tert-butyl carbonyl.

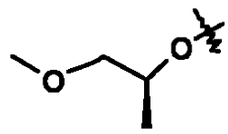
It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of Formula (I) defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic

form which possesses the property of stimulating GLK directly or inhibiting the GLK/GLKRP interaction. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. It is also to be understood that certain compounds may exist in tautomeric forms and that the invention also relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the invention which activate GLK.

In one embodiment of the invention are provided compounds of formula (I), in an alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of compounds of formula (I), in a further alternative embodiment are provided in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (I), and in a further alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (I).

Preferred values of each variable group are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the values, definitions, claims, aspects or embodiments defined hereinbefore or hereinafter. In particular, each may be used as an individual limitation on the broadest definition of formula (I). Further, each of the following values may be used in combination with one or more of the other following values to limit the broadest defintion of formula (I).

(1) R^1 is methoxymethyl and the configuration is preferably (S), that is:



(2) R^2 is $-C(O)NR^4R^5$

(3) R^2 is $-SO_2NR^4R^5$

(4) R^2 is $-S(O)_nR^4$

(5) R^2 is HET-2

(6) m is 1 and R^2 is in the para position relative to the ether linkage

(7) m is 1 and n is 0 or 1

(8) m is 1 and n is 0

(9) m is 1, n is 0 and R^2 is in the para position relative to the ether linkage

(10) m is 1, n is 1, R^2 is in the para position relative to the ether linkage, R^3 is in the ortho position relative to the ether linkage

(11) m is 1, n is 1, R^2 is in the para position relative to the ether linkage, R^3 is in the meta position relative to the ether linkage

(12) n is 0

(13) n is 1

(14) n is 2

(15) n is 2 and both R^3 are halo

(16) n is 2 and each R^3 is independently halo or methoxy

(17) m is 1, n is 2 and R^2 is in the para position relative to the ether linkage

(18) m is 1, n is 2, R^2 is in the para position relative to the ether linkage and each R^3 is in an ortho position relative to the ether linkage

(19) m is 1, n is 2, both R^3 are halo, R^2 is in the para position relative to the ether linkage and each R^3 is in an ortho position relative to the ether linkage

(20) R^3 is fluoromethyl or difluoromethyl

(21) R^3 is halo or trifluoromethyl

(22) R^3 is halo

(23) R^3 is chloro or fluoro

(24) R^3 is fluoro

(25) R^3 is methoxy

(26) n is 2 and both R^3 are fluoro,

(27) n is 2, both R^3 are fluoro and are in the 3- and 5-positions (meta-positions) relative to the ether linkage

(28) m is 1, n is 2, R^2 is in the para position relative to the ether linkage, both R^3 are fluoro and are in the 3- and 5-positions relative to the ether linkage

(29) p is 0

(30) p is 1

(31) p is 2

(32) HET-1 is a 5-membered heteroaryl ring

(33) HET-1 is a 6-membered heteroaryl ring

(34) HET-1 is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from R^6

(35) HET-1 is substituted with 1 substituent selected from R^6

(36) HET-1 is unsubstituted

(37) HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, and triazolyl

(38) HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl

(39) HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl

(40) HET-1 is selected from thiazolyl, pyrazolyl and oxazolyl

(41) HET-1 is selected from thiadiazolyl and oxadiazolyl

(42) HET-1 is selected from 1,3,4-thiadiazolyl and 1,3,4-oxadiazolyl

(43) HET-1 is selected from 1,2,4-oxadiazolyl and 1,2,4-oxadiazolyl

(44) HET-1 is pyrazolyl

(45) HET-1 is pyridyl or pyrazinyl

(46) HET-1 is selected from thiazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl and pyridyl;

(47) R^6 is selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4

(48) R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, aminomethyl, N-methylaminomethyl, dimethylaminomethyl

(49) R^6 is selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, and di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl

(50) R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl

(51) R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, hydroxymethyl and methoxymethyl

(52) R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro and fluoro

(53) R^6 is methyl

(54) R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, hydroxymethyl and methoxymethyl

(55) R^6 is selected from methyl, ethyl, aminomethyl, N-methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, hydroxymethyl and methoxymethyl

(56) R^6 is selected from methyl, ethyl, isopropyl and methoxymethyl

(57) when 2 substituents R^6 are present, both are selected from methyl, ethyl, bromo, chloro and fluoro; preferably both are methyl

(58) R^6 is selected from (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4

(59) R^6 is HET-4

(60) HET-4 is selected from furyl, pyrrolyl and thienyl

(61) HET-4 is furyl

(62) R^4 is hydrogen

(63) R^4 is (1-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$]

(64) R^4 is (1-4C)alkyl [substituted by 1 substituent selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl and $-C(O)NR^5R^5$]

(65) R^4 is (1-4C)alkyl

(66) R^4 is (1-4C)alkyl substituted by $-OR^5$

(67) R^4 is (1-4C)alkyl substituted by HET-2

(68) R^4 is (3-6C)cycloalkyl, particularly cyclopropyl

(69) R^4 is (3-6C)cycloalkyl substituted by a group selected from R^7

(70) R^4 is (3-6C)cycloalkyl substituted by a group selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl

(71) R^4 is HET-2

(72) R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, and (1-4C)alkyl substituted with $-OR^5$

(73) HET-2 is unsubstituted

(74) HET-2 is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, hydroxy and (1-4C)alkoxy

(75) HET-2 is a fully saturated ring system

(76) HET-2 is a fully unsaturated ring system

(77) HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl

(78) HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrofuranyl, and tetrahydropyranyl

(79) HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl

(80) HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2-oxazolidinonyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, and 2-oxoimidazolidinyl

(81) HET-2 is selected from morpholino, furyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, 2-oxazolidinonyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, and 2-oxoimidazolidinyl

(82) HET-2 is selected from morpholino, furyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, and 2-oxoimidazolidinyl

(83) R^5 is hydrogen

(84) R^5 is (1-4)alkyl, preferably methyl

(85) R^5 is hydrogen or methyl

(86) R^7 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, and hydroxy(1-4C)alkyl

(87) R^7 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, and hydroxy(1-4C)alkyl

(88) R^7 is selected from hydroxy, methoxy, -COMe, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$, and hydroxymethyl

(89) R^7 is selected from (1-4C)alkyl, hydroxy and (1-4C)alkoxy

(90) R^7 is selected from methyl, ethyl, methoxy and hydroxy

(91) R^7 is methyl

(92) R^8 is selected from methyl, hydroxy, methoxy, -COMe, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$, hydroxymethyl, hydroxyethyl, -NHMe and $-NMe_2$(93) R^8 is selected from morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and azetidinyl

(94) R^8 is selected from methyl, -COMe, $-CONH_2$, hydroxyethyl and hydroxy

(95) R^8 is methyl

(96) HET-3 is a fully saturated ring

(97) HET-3 is selected from morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and azetidinyl

(98) R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a ring as defined by HET-3

(99) HET-3 is selected from pyrrolidinyl and azetidinyl

(100) HET-3 is azetidinyl

(101) HET-3 is a 4, 5 or 6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring as hereinbefore defined

(102) HET-3 is a 7-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring as hereinbefore defined

(103) HET-3 is an 6 to 10-membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclic ring as hereinbefore defined

(104) HET-3 is 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl

(105) HET-3 is selected from morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl and 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl

(106) HET-3 is selected from piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl and 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl

According to a further feature of the invention there is provided the following preferred groups of compounds of the invention:

In a further aspect of the invention there is provided a compound of Formula (I) wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ and HET-2;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1, 2 or 3 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$] and HET-2;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4-6 membered heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

HET-3 is an N-linked, 4 to 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8;

R^8 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention there is provided a compound of Formula (I) wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ and HET-2;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1, 2 or 3 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen

atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$] and HET-2;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

HET-3 is an N-linked, 4 to 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an N-linked, 7 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, S and N, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- group and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom) wherein a

$-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from R^3;

R^8 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ and HET-2;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1 or 2 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from (1-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a 4-6 membered heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from -C(O)(1-4C)alkyl, -C(O)NR^4R^5, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and –S(O)pR^5;

HET-3 is an N-linked, 4 to 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8;

R^8 is selected from -C(O)(1-4C)alkyl, -C(O)NR^4R^5, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, HET-3 (wherein said ring is unsubstituted), (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and –S(O)pR^5;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from –C(O)NR^4R^5, -$SO_2NR^4R^5$, -$S(O)_pR^4$ and HET-2;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1 or 2 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a -CH_2- group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally

be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from (1-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-3 is an N-linked, 4 to 6 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an N-linked, 7 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, S and N, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- group and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom), wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from R^3;

R^8 is selected from -C(O)(1-4C)alkyl, -C(O)NR^4R^5, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, HET-3 (wherein said ring is unsubstituted), (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and –S(O)pR^5;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is a 5- or 6-membered heteroaryl ring;

R^2 is –CONR^{4}R^5 or –SO_2NR^{4}R^5;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, -OR^5, -SO_2R^5, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and -C(O)NR^{5}R^5];

$R^5$is hydrogen or methyl;

HET-2 is a 5- or 6- membered heterocyclyl ring as hereinbefore defined, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S; and

R^7 is selected from –OR^5 and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is a 5- or 6-membered heteroaryl ring;

R^2 is –CONR^{4}R^5 or –SO_2NR^{4}R^5;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$];

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is a 5- or 6- membered heterocyclyl ring as hereinbefore defined, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl and $-C(O)NR^5R^5$];

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl and $-C(O)NR^5R^5$];

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl and $-C(O)NR^5R^5$];

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl and $-C(O)NR^5R^5$];

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl [optionally substituted by $-OR^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from morpholino, furyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, and 2-oxoimidazolidinyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl and pyridazinyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from morpholino, furyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, and 2-oxoimidazolidinyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, 2-pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2-oxoimidazolidinyl, and 2,4-dioxoimidazolidinyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is piperidinyl or piperazinyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 ;

HET-1 is selected from thiazolyl, thiadiazolyl and pyrazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$;

R^4 is piperidinyl, optionally substituted with methyl;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is methyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl and pyridazinyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$] and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, 2-pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 2-oxoimidazolidinyl, and 2,4-dioxoimidazolidinyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl and pyridazinyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$] and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is piperidinyl or piperazinyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or azetidinyl ring, which ring is optionally substituted on a carbon or nitrogen atom by R^8;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl; and

R^8 is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or azetidinyl ring, which ring is optionally substituted on a carbon or nitrogen atom by R^8;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl; and

R^8 is pyrrolidine or piperidine;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or azetidinyl ring, which ring is optionally substituted on a carbon or nitrogen atom by (1-4C)alkyl; and

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl and pyridazinyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl or azetidinyl ring, which ring is optionally substituted on a carbon or nitrogen atom by (1-4C)alkyl; and

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0;

HET-1 is selected from thiazolyl, thiadiazolyl and pyrazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a piperidinyl, or piperazinyl ring, which ring is optionally substituted on a carbon or nitrogen atom by (1-4C)alkyl or by a pyrrolidinyl ring;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0;

HET-1 is selected from thiazolyl, thiadiazolyl and pyrazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form an azetidinyl ring which ring is optionally substituted on a carbon atom by hydroxy;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, hydroxymethyl, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0;

HET-1 is selected from thiazolyl, thiadiazolyl and pyrazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 7-membered ring HET-3 which ring is optionally substituted on a carbon or nitrogen atom by methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, hydroxymethyl, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0;

HET-1 is selected from thiazolyl, thiadiazolyl and pyrazolyl;

R^2 is $-CONR^4R^5$;

R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a 6-10 membered bicyclic heterocyclic ring HET-3;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, hydroxymethyl, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is a 5- or 6-membered heteroaryl ring;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$];

$R^5$is hydrogen or methyl;

HET-2 is a 5- or 6- membered heterocyclyl ring as hereinbefore defined, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is a 5- or 6-membered heteroaryl ring;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$];

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is a 5- or 6- membered heterocyclyl ring as hereinbefore defined, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl and $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, [optionally substituted by -OR^5], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is selected from –OR^5 and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is –S(O)pR^4;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, -OR^5, -SO_2R^5, (3-6C)cycloalkyl and -C(O)NR^5R^5];

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is selected from –OR^5 and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, [optionally substituted by $-OR^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

$R^5$is hydrogen or methyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0;

HET-1 is selected from thiazolyl, thiadiazolyl and pyrazolyl;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^4 is (1-4C)alkyl;

R^6 is methyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0;

HET-1 is selected from thiazolyl, thiadiazolyl and pyrazolyl;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^4 is (3-6C)cycloalkyl;

R^6 is methyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is $-S(O)pR^4$;

p is 1 or 2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^4 is (1-4C)alkyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is a 5- or 6-membered heteroaryl ring;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

HET-2 is a 5- or 6- membered heterocyclyl ring as hereinbefore defined, containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, N and S; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^5 is hydrogen or methyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^5 is hydrogen or methyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^5 is hydrogen or methyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^5 is hydrogen or methyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is selected from $-OR^5$ and (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and oxadiazolyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from azetidinyl, morpholino, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-oxopiperazinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2-oxazolidinonyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,1-dioxothiomorpholino, 1,3-dioxolanyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, pyranyl and 4-pyridonyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 1 and n is 0 or 1;

HET-1 is selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl;

R^2 is HET-2;

R^3 is halo or trifluoromethyl;

R^6 is selected from methyl, ethyl, bromo, chloro, fluoro, aminomethyl, N-methylaminomethyl, and dimethylaminomethyl;

HET-2 is selected from furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, 1,2,4-triazolyl and 1,2,3-triazolyl; and

R^7 is (1-4C)alkyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 0 or 1 and n is 0, 1 or 2;

HET-1 is selected from thiazolyl, pyrazolyl, N-methylpyrazol-3-yl, N-ethylpyrazol-3yl, 5-methylpyrazol-3-yl, 4-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 4-methyl-1,3,5-thiadiazol-2-yl, 4-hydroxymethylthiazol-2-yl, 4-methoxymethylthiazol-2-yl and 5-bromopyridin-2-yl;

R^3 is selected from chloro, fluoro and trifluoromethyl;

R^2 is selected from azetidinylcarbonyl, methoxyethylaminocarbonyl, imidazolylmethylaminocarbonyl, N-methylpiperidin-4-ylaminocarbonyl, N-methylpiperazin-4-ylcarbonyl, dimethylaminocarbonyl, morpholinocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, morpholinosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylpiperazin-4-ylsulfonyl, methoxyethylaminosulfonyl, cyano, ethylsulfonyl, methylsulfonyl, methylthio, methylsulfinyl, isopropylthio and isopropylsulfonyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In a further aspect of the invention is provided a compound of the formula (I) as hereinbefore defined wherein

R^1 is methoxymethyl;

m is 0 or 1 and n is 0, 1 or 2;

HET-1 is selected from thiazolyl, pyrazolyl, N-methylpyrazol-3-yl, N-ethylpyrazol-3yl, 5-methylpyrazol-3-yl, 4-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 4-methyl-1,3,5-thiadiazol-2-yl, 4-hydroxymethylthiazol-2-yl, 4-methoxymethylthiazol-2-yl and 5-bromopyridin-2-yl;

R^3 is selected from chloro, fluoro, methoxy and trifluoromethyl;

R^2 is selected from azetidinylcarbonyl, methoxyethylaminocarbonyl, imidazolylmethylaminocarbonyl, N-methylpiperidin-4-ylaminocarbonyl, N-methylpiperazin-4-ylcarbonyl, dimethylaminocarbonyl, morpholinocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, morpholinosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylpiperazin-4-ylsulfonyl, methoxyethylaminosulfonyl, cyano, ethylsulfonyl, methylsulfonyl, methylthio, methylsulfinyl, isopropylthio and isopropylsulfonyl;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

Further preferred compounds of the invention are each of the Examples, each of which provides a further independent aspect of the invention. In further aspects, the present invention also comprises any two or more compounds of the Examples.

In one aspect, particular compounds of the invention comprise any one or more of:

3-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-(4-{[(1H-imidazol-2-ylmethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenoxy}-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-(3-{[(2-methoxyethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-(3-{[(1H-imidazol-2-ylmethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenoxy}-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenoxy]benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]benzamide;

3-[4-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{2-chloro-4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(2-chloro-4-{[(1-methylethyl)amino]sulfonyl}phenyl)oxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{[2-chloro-4-({[2-(methyloxy)ethyl]amino}sulfonyl)phenyl]oxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-({2-chloro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}oxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}oxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{4-[((1-methylethyl)amino)sulfonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-(4-cyanophenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{[4-(aminocarbonyl)phenyl]oxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(ethylsulfonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-{[3-(methylthio)phenyl]oxy}benzamide;

3-({4-[(1-methylethyl)thio]phenyl}oxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[3-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[3-(methylsulfinyl)phenoxy]benzamide;

3-({4-[(1-methylethyl)sulfonyl]phenyl}oxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-(3,5-difluorophenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

N-(5-bromopyridin-2-yl)-3-(3,5-difluorophenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzamide;

3-(3,5-difluorophenoxy)-N-[4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-[4-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide ;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-(4-{[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide; and

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide; and/or is selected from

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

2-methoxy-4-(3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-{[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenoxy)-N-methylbenzamide;

2-methoxy-4-(3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-{[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenoxy)-N,N-dimethylbenzamide;

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)carbonyl]phenoxy}-N,N-dimethylbenzamide;

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide; and

3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenoxy]benzamide;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In another aspect, particular compounds of the invention comprise any one or more of:

3-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-(4-{[(1H-imidazol-2-ylmethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-(3-{[(2-methoxyethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-(3-{[(1H-imidazol-2-ylmethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-{[2-chloro-4-({[2-(methyloxy)ethyl]amino}sulfonyl)phenyl]oxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-(4-{[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}phenoxy)-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In another aspect, particular compounds of the invention comprise any one or more of:

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenoxy}-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenoxy}-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenoxy]benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]benzamide;

3-[4-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-({2-chloro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}oxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}oxy)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In another aspect, particular compounds of the invention comprise any one or more of:

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In another aspect, particular compounds of the invention comprise any one or more of:

2-methoxy-4-(3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-{[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenoxy)-N-methylbenzamide;

2-methoxy-4-(3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-{[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenoxy)-N,N-dimethylbenzamide;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In another aspect, particular compounds of the invention comprises

3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenoxy]benzamide;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

In another aspect, particular compounds of the invention comprise any one or more of:

3-{2-chloro-4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(2-chloro-4-{[(1-methylethyl)amino]sulfonyl}phenyl)oxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{4-[((1-methylethyl)amino)sulfonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-(4-cyanophenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{[4-(aminocarbonyl)phenyl]oxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(ethylsulfonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-{[3-(methylthio)phenyl]oxy}benzamide;

3-({4-[(1-methylethyl)thio]phenyl}oxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[3-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[3-(methylsulfinyl)phenoxy]benzamide;

3-({4-[(1-methylethyl)sulfonyl]phenyl}oxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

N-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-(3,5-difluorophenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

N-(5-bromopyridin-2-yl)-3-(3,5-difluorophenoxy)-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzamide;

3-(3,5-difluorophenoxy)-N-[4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-[4-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide;

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide;

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-[(1H-pyrazol-3-ylamino)carbonyl]phenoxy}-N,N-dimethylbenzamide;

3-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

3-[4-(Ethylsulfonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide;

3-[4-(ethylsulfonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1S)-2-methoxy-1-methylethoxy]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug. A pro-drug is a bioprecursor or pharmaceutically acceptable compound being degradable in the body to produce a compound of the invention (such as an ester or amide of a compound of the invention, particularly an in-vivo hydrolysable ester). Various forms of prodrugs are known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen;

c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

f) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

The contents of the above cited documents are incorporated herein by reference.

Examples of pro-drugs are as follows. An in-vivo hydrolysable ester of a compound of the invention containing a carboxy or a hydroxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically-acceptable esters for carboxy include C_1 to C_6alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C_1 to C_6alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C_3 to C_8cycloalkoxycarbonyloxyC_1 to C_6alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters, for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C_{1-6}alkoxycarbonyloxyethyl esters.

An in-vivo hydrolysable ester of a compound of the invention containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and α-acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the in-vivo hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of α-acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of in-vivo hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically-acceptable salt of a benzoxazinone derivative of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an

ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

A further feature of the invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I) as defined above, or a salt, solvate or prodrug thereof, together with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

According to another aspect of the invention there is provided a compound of Formula (I) as defined above for use as a medicament.

Further according to the invention there is provided a compound of Formula (I) for use in the preparation of a medicament for treatment of a disease mediated through GLK, in particular type 2 diabetes.

The compound is suitably formulated as a pharmaceutical composition for use in this way.

According to another aspect of the present invention there is provided a method of treating GLK mediated diseases, especially diabetes, by administering an effective amount of a compound of Formula (I) or salt, solvate or pro-drug thereof, to a mammal in need of such treatment.

Specific diseases which may be treated by a compound or composition of the invention include: blood glucose lowering in type 2 Diabetes Mellitus without a serious risk of hypoglycaemia (and potential to treat type 1), dyslipidemia, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome X, impaired glucose tolerance.

As discussed above, thus the GLK/GLKRP system can be described as a potential "Diabesity" target (of benefit in both Diabetes and Obesity). Thus, according to another aspect of the invention there if provided the use of a compound of Formula (I) or salt, solvate or pro-drug thereof, in the preparation of a medicament for use in the combined treatment or prevention of diabetes and obesity.

According to another aspect of the invention there if provided the use of a compound of Formula (I) or salt, solvate or pro-drug thereof, in the preparation of a medicament for use in the treatment or prevention of obesity.

According to a further aspect of the invention there is provided a method for the combined treatment of obesity and diabetes by administering an effective amount of a compound of Formula (I) or salt, solvate or pro-drug thereof, to a mammal in need of such treatment.

According to a further aspect of the invention there is provided a method for the treatment of obesity by administering an effective amount of a compound of Formula (I) or salt, solvate or pro-drug thereof, to a mammal in need of such treatment.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing). Dosage forms suitable for oral use are preferred.

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or

condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound of the Formula (I) will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In using a compound of the Formula (I) for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 0.5 mg to 75 mg per

kg body weight is received, given if required in divided doses. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 0.5 mg to 30 mg per kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, 0.5 mg to 25 mg per kg body weight will be used. Oral administration is however preferred.

The elevation of GLK activity described herein may be applied as a sole therapy or in combination with one or more other substances and/or treatments for the indication being treated. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Simultaneous treatment may be in a single tablet or in separate tablets. For example in the treatment of diabetes mellitus, chemotherapy may include the following main categories of treatment:

1) Insulin and insulin analogues;
2) Insulin secretagogues including sulphonylureas (for example glibenclamide, glipizide), prandial glucose regulators (for example repaglinide, nateglinide) ;
3) Agents that improve incretin action (for example dipeptidyl peptidase IV inhibitors, and GLP-1 agonists);
4) Insulin sensitising agents including PPARgamma agonists (for example pioglitazone and rosiglitazone), and agents with combined PPARalpha and gamma activity;
5) Agents that modulate hepatic glucose balance (for example metformin, fructose 1, 6 bisphosphatase inhibitors, glycogen phopsphorylase inhibitors, glycogen synthase kinase inhibitors);
6) Agents designed to reduce the absorption of glucose from the intestine (for example acarbose);
7) Agents that prevent the reabsorption of glucose by the kidney (SGLT inhibitors);
8) Agents designed to treat the complications of prolonged hyperglycaemia (for example aldose reductase inhibitors);
9) Anti-obesity agents (for example sibutramine and orlistat);
10) Anti- dyslipidaemia agents such as, HMG-CoA reductase inhibitors (eg statins); PPARα agonists (fibrates, eg gemfibrozil); bile acid sequestrants (cholestyramine); cholesterol absorption inhibitors (plant stanols, synthetic inhibitors); bile acid

absorption inhibitors (IBATi) and nicotinic acid and analogues (niacin and slow release formulations);

11) Antihypertensive agents such as, β blockers (eg atenolol, inderal); ACE inhibitors (eg lisinopril); Calcium antagonists (eg. nifedipine); Angiotensin receptor antagonists (eg candesartan), α antagonists and diuretic agents (eg. furosemide, benzthiazide);

12) Haemostasis modulators such as, antithrombotics, activators of fibrinolysis and antiplatelet agents; thrombin antagonists; factor Xa inhibitors; factor VIIa inhibitors); antiplatelet agents (eg. aspirin, clopidogrel); anticoagulants (heparin and Low molecular weight analogues, hirudin) and warfarin;

13) Agents which antagonise the actions of glucagon; and

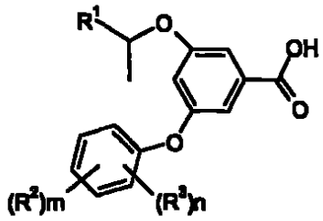
14) Anti-inflammatory agents, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (eg. aspirin) and steroidal anti-inflammatory agents (eg. cortisone).

According to another aspect of the present invention there is provided individual compounds produced as end products in the Examples set out below and salts, solvates and pro-drugs thereof.

A compound of the invention, or a salt thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of such compounds or structurally related compounds. Functional groups may be protected and deprotected using conventional methods. For examples of protecting groups such as amino and carboxylic acid protecting groups (as well as means of formation and eventual deprotection), see T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Processes for the synthesis of compounds of Formula (I) are provided as a further feature of the invention. Thus, according to a further aspect of the invention there is provided a process for the preparation of a compound of Formula (I), which comprises a process a) to d) (wherein the variables are as defined hereinbefore for compounds of Formula (I) unless otherwise defined):

(a) reaction of an acid of Formula (III) or activated derivative thereof with a compound of Formula (IV),



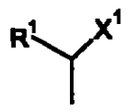
(III)



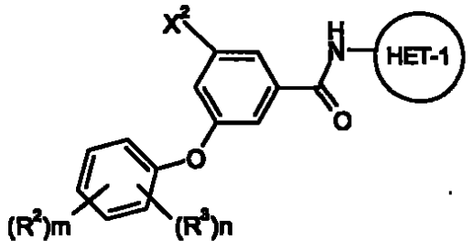
(IV);

or

(b) reaction of a compound of Formula (V) with a compound of Formula (VI),



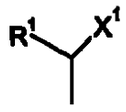
(V)



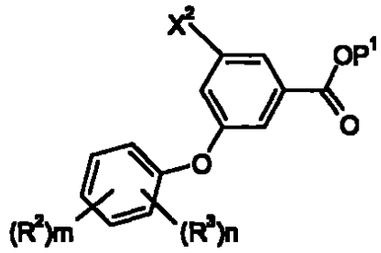
(VI)

wherein X^1 is a leaving group and X^2 is a hydroxyl group or X^1 is a hydroxyl group and X^2 is a leaving group;

process (b) could also be accomplished using the intermediate ester Formula (VII), wherein P^1 is a protecting group as hereinafter described, followed by ester hydrolysis and amide formation by procedures described elsewhere and well known to those skilled in the art;



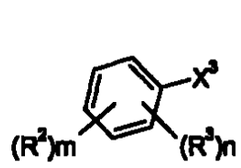
(V)



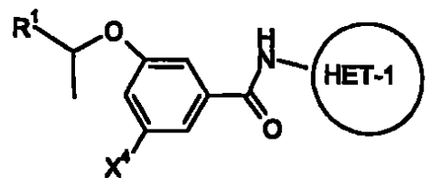
(VII)

or

(c) reaction of a compound of Formula (VIII) with a compound of Formula (IX)



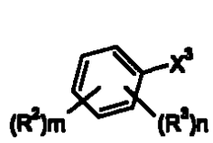
(VIII)



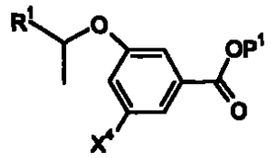
(IX)

wherein X^3 is a leaving group or an organometallic reagent and X^4 is a hydroxyl group or X^3 is a hydroxyl group and X^4 is a leaving group or an organometallic reagent;

process (c) could also be accomplished using the intermediate ester Formula (X), followed by ester hydrolysis and amide formation by procedures described elsewhere and well known to those skilled in the art; or

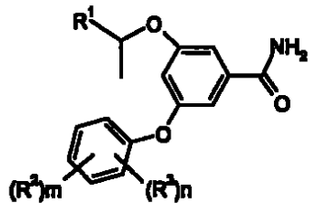


(VIII)



(X)

(d) reaction of a compound of Formula (XI) with a compound of Formula (XII),



(XI)



(XII);

wherein X^5 is a leaving group;

and thereafter, if necessary:

i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);

ii) removing any protecting groups; and/or

iii) forming a salt, pro-drug or solvate thereof.

Suitable leaving groups X^1 to X^5 for processes b) to d) are any leaving group known in the art for these types of reactions, for example halo, alkoxy, trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy, or p-toulenesulfonyloxy; or a group (such as a hydroxy group) that may be converted into a leaving group (such as an oxytriphenylphosphonium group) *in situ*.

Compounds of Formulae (III) to (XII) are commercially available, or are known in the art, or may be made by processes known in the art as shown, for example, in the accompanying

Examples. For further information on processes for making such compounds, we refer to our PCT publications WO 03/000267, WO 03/015774 and WO 03/000262 and references therein. In general it will be appreciated that any aryl-O or alkyl-O bond may be formed by nucleophilic substitution or metal catalysed processes, optionally in the presence of a suitable base.

Examples of conversions of a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I), well known to those skilled in the art, include functional group interconversions such as hydrolysis, hydrogenation, hydrogenolysis, oxidation or reduction, and/or further functionalisation by standard reactions such as amide or metal-catalysed coupling, or nucleophilic displacement reactions;

Specific reaction conditions for the above reactions are as follows, wherein when P^1 is a protecting group P^1 is preferably C_{1-4}alkyl, for example methyl or ethyl:

Process a) – coupling reactions of amino groups with carboxylic acids to form an amide are well known in the art. For example,

(i) using an appropriate coupling reaction, such as a carbodiimide coupling reaction performed with EDAC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) in the presence of dimethylaminopyridine (DMAP) in a suitable solvent such as dichloromethane (DCM), chloroform or dimethylformamide (DMF) at room temperature; or

(ii) reaction in which the carboxylic group is activated to an acid chloride by reaction with oxalyl chloride in the presence of a suitable solvent such as DCM. The acid chloride can then be reacted with a compound of Formula (IV) in the presence of a base, such as triethylamine or pyridine, in a suitable solvent such as chloroform or DCM at a temperature between 0°C and 80°C.

Process b) – compounds of Formula (V) and (VI) can be reacted together in a suitable solvent, such as DMF or tetrahydrofuran (THF), with a base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide, at a temperature in the range 0 to 200°C, optionally using microwave heating or metal catalysis such as palladium(II)acetate, palladium on carbon, copper(II)acetate or copper(I)iodide; alternatively, compounds of Formula (V) and (VI) can be reacted together in a suitable solvent, such as THF or DCM, with a suitable phosphine such as triphenylphosphine, and azodicarboxylate such as diethylazodicarboxylate; process b) could also be carried out using a precursor to the ester of formula (VII) such as an aryl-nitrile or trifluoromethyl derivative, followed by conversion to a carboxylic acid and amide formation as previously described;

Process c) - compounds of Formula (VIII) and (IX) can be reacted together in a suitable solvent, such as DMF or THF, with a base such as sodium hydride or potassium tert-butoxide, at a temperature in the range 0 to 200°C, optionally using microwave heating or metal catalysis such as palladium(II)acetate, palladium on carbon, copper(II)acetate or copper(I)iodide; process c) could also be carried out using a precursor to the ester of formula (X) such as an aryl-nitrile or trifluoromethyl derivative, followed by conversion to a carboxylic acid and amide formation as previously described;

Process d) – reaction of a compound of Formula (XI) with a compound of Formula (XII) can be performed in a polar solvent, such as DMF or a non-polar solvent such as THF with a strong base, such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide at a temperature between 0 and 200°C, optionally using microwave heating or metal catalysis, such as palladium(II)acetate, palladium on carbon, copper(II)acetate or copper(I)iodide.

Certain intermediates of formula (III), (VI), (VII), (IX) and/or (XI) are believed to be novel and comprise an independent aspect of the invention.

Certain intermediates of formula (III), (IX) and/or (XI) wherein R^1 is methoxymethyl are believed to be novel and comprise an independent aspect of the invention.

During the preparation process, it may be advantageous to use a protecting group for a functional group within the molecule. Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Specific examples of protecting groups are given below for the sake of convenience, in which "lower" signifies that the group to which it is applied preferably has 1-4 carbon atoms. It will be understood that these examples are not exhaustive. Where specific examples of methods for the removal of protecting groups are given below these are similarly not exhaustive. The use of protecting groups and methods of deprotection not specifically mentioned is of course within the scope of the invention.

A carboxy protecting group may be the residue of an ester-forming aliphatic or araliphatic alcohol or of an ester-forming silanol (the said alcohol or silanol preferably containing 1-20 carbon atoms). Examples of carboxy protecting groups include straight or branched chain (1-12C)alkyl groups (e.g. isopropyl, t-butyl); lower alkoxy lower alkyl groups (e.g. methoxymethyl, ethoxymethyl, isobutoxymethyl; lower aliphatic acyloxy lower alkyl

groups, (e.g. acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl); lower alkoxycarbonyloxy lower alkyl groups (e.g. 1-methoxycarbonyloxyethyl, 1-ethoxycarbonyloxyethyl); aryl lower alkyl groups (e.g. p-methoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl and phthalidyl); tri(lower alkyl)silyl groups (e.g. trimethylsilyl and t-butyldimethylsilyl); tri(lower alkyl)silyl lower alkyl groups (e.g. trimethylsilylethyl); and (2-6C)alkenyl groups (e.g. allyl and vinylethyl).

Methods particularly appropriate for the removal of carboxyl protecting groups include for example acid-, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis.

Examples of hydroxy protecting groups include lower alkenyl groups (e.g. allyl); lower alkanoyl groups (e.g. acetyl); lower alkoxycarbonyl groups (e.g. t-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl groups (e.g. allyloxycarbonyl); aryl lower alkoxycarbonyl groups (e.g. benzoyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, o-nitrobenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl); tri lower alkyl/arylsilyl groups (e.g. trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, t-butyldiphenylsilyl); aryl lower alkyl groups (e.g. benzyl) groups; and triaryl lower alkyl groups (e.g. triphenylmethyl).

Examples of amino protecting groups include formyl, aralkyl groups (e.g. benzyl and substituted benzyl, e.g. p-methoxybenzyl, nitrobenzyl and 2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl); di-p-anisylmethyl and furylmethyl groups; lower alkoxycarbonyl (e.g. t-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl (e.g. allyloxycarbonyl); aryl lower alkoxycarbonyl groups (e.g. benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, o-nitrobenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl; trialkylsilyl (e.g. trimethylsilyl and t-butyldimethylsilyl); alkylidene (e.g. methylidene); benzylidene and substituted benzylidene groups.

Methods appropriate for removal of hydroxy and amino protecting groups include, for example, acid-, base, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis, or photolytically for groups such as o-nitrobenzyloxycarbonyl, or with fluoride ions for silyl groups.

Examples of protecting groups for amide groups include aralkoxymethyl (e.g. benzyloxymethyl and substituted benzyloxymethyl); alkoxymethyl (e.g. methoxymethyl and trimethylsilylethoxymethyl); tri alkyl/arylsilyl (e.g. trimethylsilyl, t-butyldimethylsily, t-butyldiphenylsilyl); tri alkyl/arylsilyloxymethyl (e.g. t-butyldimethylsilyloxymethyl, t-butyldiphenylsilyloxymethyl); 4-alkoxyphenyl (e.g. 4-methoxyphenyl); 2,4-di(alkoxy)phenyl (e.g. 2,4-dimethoxyphenyl); 4-alkoxybenzyl (e.g. 4-methoxybenzyl); 2,4-di(alkoxy)benzyl

(e.g. 2,4-di(methoxy)benzyl); and alk-1-enyl (e.g. allyl, but-1-enyl and substituted vinyl e.g. 2-phenylvinyl).

Aralkoxymethyl, groups may be introduced onto the amide group by reacting the latter group with the appropriate aralkoxymethyl chloride, and removed by catalytic hydrogenation. Alkoxymethyl, tri alkyl/arylsilyl and tri alkyl/silyloxymethyl groups may be introduced by reacting the amide with the appropriate chloride and removing with acid; or in the case of the silyl containing groups, fluoride ions. The alkoxyphenyl and alkoxybenzyl groups are conveniently introduced by arylation or alkylation with an appropriate halide and removed by oxidation with ceric ammonium nitrate. Finally alk-1-enyl groups may be introduced by reacting the amide with the appropriate aldehyde and removed with acid.

The following examples are for illustration purposes and are not intended to limit the scope of this application. Each exemplified compound represents a particular and independent aspect of the invention. In the following non-limiting Examples, unless otherwise stated:

(i) evaporations were carried out by rotary evaporation in *vacuo* and work-up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration;

(ii) operations were carried out at room temperature, that is in the range 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon or nitrogen;

(iii) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;

(iv) the structures of the end-products of the Formula (I) were confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) with a field strength (for proton) of 300 or 400 MHz , and mass spectral techniques; proton magnetic resonance chemical shift values were measured on the delta scale and peak multiplicities are shown as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad; q, quartet, quin, quintet;

(v) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatography (TLC), high-performance liquid chromatography (HPLC), infra-red (IR) or NMR analysis; and

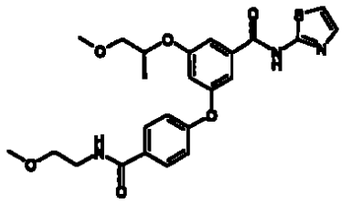
(vi) Biotage cartridges refer to pre-packed silica cartridges (from 40g up to 400g), eluted using a biotage pump and fraction collector system; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

Abbreviations

DCM	dichloromethane;
DEAD	diethylazodicarboxylate;
DIAD	diisopropylazodicarboxylate;
DIPEA	*N,N*-Diisopropylethylamine;
DMSO	dimethyl sulphoxide;
DMA	dimethylacetamide;
DMF	dimethylformamide;
EDAC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride;
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate;
HPLC	high pressure liquid chromatography;
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose;
LCMS	liquid chromatography / mass spectroscopy;
NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy;
RT	room temperature;
THF	tetrahydrofuran.

All compound names were derived using ACD NAME computer package.

Example 1: 3-(4-{[(2-Methoxyethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-(2-(1*S*)-methoxy-(1-methylethyl)oxy)-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide

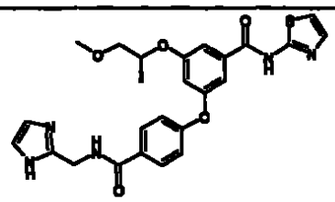
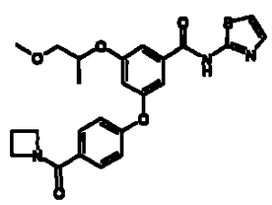
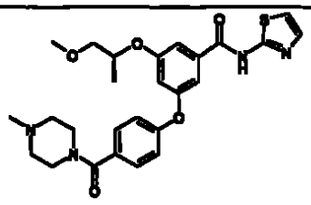


To a suspension of 4-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino) carbonyl] phenyl}oxy)benzoic acid (107 mg), HATU (122 mg) and 2-methoxyethylamine (38 mg) in DMF (2 mL), was added DIPEA (0.11 mL) and the mixture stirred at ambient temperature for 1 hour. Water (30 mL) was added and the mixture extracted with ethyl

acetate (3 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with ethyl acetate as eluant to give the desired compound (63 mg).

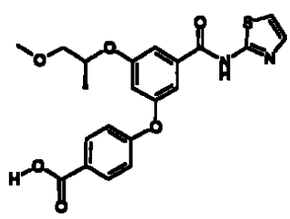
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 6H), 3.4-3.5 (m, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.45 (s, 1H); *m/z* 486 $(M+H)^+$

In a similar manner to that described above, **Examples 1a-1c** were also prepared:-

Example	Structure	*m/z*	NMR
1a		508 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (d, 2H), 4.45 (d,2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (d, 2H) 7.95 (d, 2H), 8.95 (t, 1H)
1b		468 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H) 7.65 (d, 2H), 12.6 (s, 1H)
1c		511 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 6H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H) 7.65 (d, 2H), 12.6 (s, 1H)

The required acid for **Example 1** was prepared as described below:

4-({3-{[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoic acid

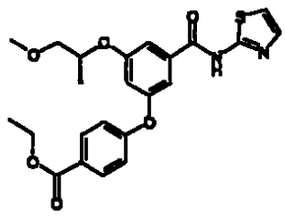


A solution of ethyl 4-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoate (334 mg) in THF (10 mL) was added to a solution of

lithium hydroxide monohydrate (82 mg) in water (5 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours and the THF removed *in vacuo*. The aqueous layer was acidified with 1M hydrochloric acid (1.83 mL), and the solid precipitate filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to give the desired compound (268 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 12.75 (s, 1H); *m/z* 429 $(M+H)^+$

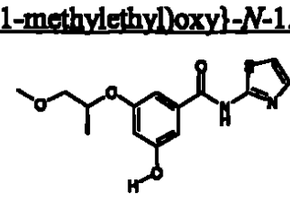
Ethyl 4-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoate



A solution of 3-hydroxy-5-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide (1.0g), 4-ethoxycarbonylphenylboronic acid (1.18 g), copper (II) acetate (1.19g), triethylamine (2.25 mL) and freshly activated 4Å molecular sieves (4 g) in DCM (50 mL) was stirred at ambient temperature and under ambient atmosphere for 2 days. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, washed with DCM (2 x 10 mL), the DCM removed *in vacuo* and the residual oil partitioned between ethyl acetate (75 mL) and 1M hydrochloric acid (30 mL). The ethyl acetate layer was separated, washed sequentially with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with 30% ethyl acetate in isohexane as eluant to give the desired compound (700 mg).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.05 (d, 2H); *m/z* 457 $(M+H)^+$

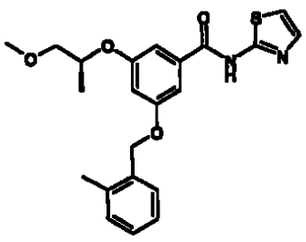
3-Hydroxy-5-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide



A solution of 3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[(2-methylphenyl)methyl]oxy}-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide (6.9 g) and thioanisole (10 mL) in trifluoroacetic acid (65 mL) was stirred at ambient temperature for 16 hours. The trifluoroacetic acid was removed *in vacuo* and the residual oil partitioned between ethyl acetate (75 mL) and aqueous sodium hydrogen carbonate solution (200 mL). The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (2 x 75 mL), and the combined organic extracts washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with 50% ethyl acetate in isohexane as eluant to give the desired compound (4.6 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (d, 1H); *m/z* 309 $(M+H)^+$

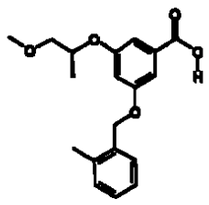
3-{[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[(2-methylphenyl)methyl]oxy}-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide



To a solution of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[(2-methylphenyl)methyl]oxy} benzoic acid (9.55 g) in DCM (140 mL) was added oxalyl chloride (2.83 mL), followed by DMF (1 drop), and the mixture stirred at ambient temperature for 16 hours. The DCM and excess oxalyl chloride were removed *in vacuo*, the residual oil dissolved in DCM (25 mL) and added to a solution of 2-aminothiazole (2.84g) and triethylamine (7.88 mL) in DCM (75 mL) at 0-5°C, and the mixture stirred at ambient temperature for 4 hours. The DCM and excess triethylamine were removed *in vacuo*, the residual oil partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 1M hydrochloric acid (100 mL). The ethyl acetate layer was separated, washed sequentially with 1M hydrochloric acid, aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on alumina with ethyl acetate as eluant to give the desired compound (11.0 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.35 (s,3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.0 (s,2H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.4 (d, 1H); *m/z* 413 $(M+H)^+$

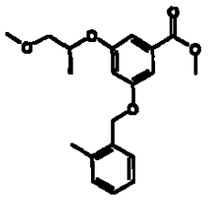
3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[(2-methylphenyl)methyl]oxy}benzoic acid



A solution of methyl 3-[{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[(2-methylphenyl) methyl] oxy}benzoate (10.65g) in THF (200 mL) and methanol (50 mL) was added to a solution of lithium hydroxide monohydrate (6.0g) in water (100 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours and the THF and methanol removed *in vacuo*. The aqueous layer was acidified to pH1 with hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to give the desired compound (9.55 g).

m/z 329 $(M-H)^-$

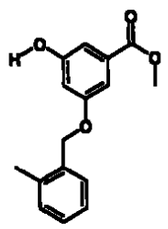
Methyl 3-[{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[(2-methylphenyl)methyl]oxy} benzoate



A stirred suspension of methyl 3-hydroxy-5-{[(2-methylphenyl)methyl]oxy}benzoate (15.3 g) and polymer-supported triphenyl phosphine (39.2 g) in dry DCM (900 mL) was cooled in an ice-bath and diisopropyl azodicarboxylate (11.88 mL) was added drop wise. The reaction mixture was stirred at 0-5°C for 30 minutes and (*R*)-1-methoxy-propan-2-ol was added dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours, filtered through diatomaceous earth and the DCM evaporated to a residue which was chromatographed on silica with 10% ethyl acetate in isohexane as eluant to give the desired compound (10.7 g).

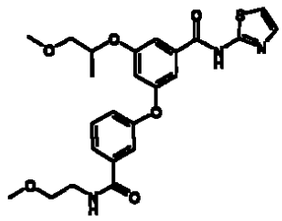
^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (s,3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.0 (s,2H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.4 (d, 1H)

Methyl 3-hydroxy-5-{[(2-methylphenyl)methyl]oxy}benzoate



To a solution of methyl 3,5-dihydroxybenzoate (50 g, 0.30 mol) in DMF (500 mL) at 0°C was added sodium hydride (10.8 g, 0.27 mol) portionwise, maintaining the reaction temperature below 10°C. The reaction was allowed to warm to 15°C, and was stirred for 20 minutes. The mixture was cooled to 0°C and a solution of 2-methylbenzyl bromide (36 mL, 0.27 mol) in DMF (50 mL) was added over 30 minutes. The reaction was warmed to ambient temperature and concentrated *in vacuo*, the residual oil partitioned between ethyl acetate (500 mL) and water (250 mL), the ethyl acetate layer separated, washed sequentially with water and brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated to a residue which was chromatographed on silica eluting with a gradient of 0-100% ethyl acetate in isohexane to give the desired compound (21.9 g).
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 2.39 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.69 (t, 1H), 7.15-7.42 (m, 6H)

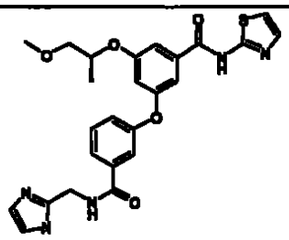
Example 2: 3-(3-{[(2-Methoxyethyl)amino]carbonyl}phenoxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide



To a suspension of 3-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoic acid (107 mg), HATU (122 mg) and 2-methoxyethylamine (38 mg) in DMF (2 mL) was added DIPEA (0.11 mL) and the mixture stirred at ambient temperature for 1 hour. Water (30 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica, with ethyl acetate as eluant, to give the desired compound (85 mg).

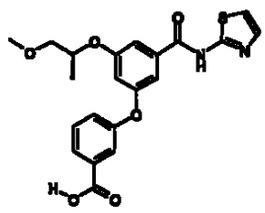
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H),7.2-7.25 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.7 (d, 1H) 8.55 (t, 1H), 12.6 (s, 1H); *m/z* 486 $(M+H)^+$

In a similar manner, **Example 2a** was also prepared:-

Example	Structure	*m/z*	NMR
2a		508 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.45 (d,2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.6 (s, 1H),7.75 (d, 2H), 9.0 (t, 1H)

The required acid for **Example 2** was prepared as described below:

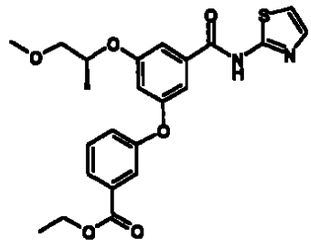
3-({3-{[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoic acid



A solution of ethyl 3-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino) carbonyl]phenyl}oxy)benzoate (319 mg) in THF (10 mL) was added to a solution of lithium hydroxide monohydrate (78 mg) in water (5 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours and the THF removed *in vacuo*. The aqueous layer was acidified with 1M hydrochloric acid (1.75 mL), the solid precipitate filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to give the desired compound (283 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.75 (d, 1H); *m/z* 429 $(M+H)^+$

Ethyl 3-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl]phenyl}oxy)benzoate

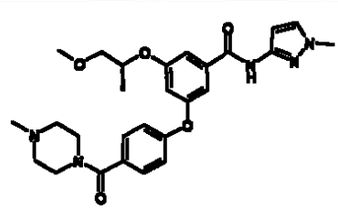


A solution of 3-hydroxy-5-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide (1.0 g), 3-ethoxycarbonylphenylboronic acid (1.18 g), copper (II) acetate (1.19 g), triethylamine (2.25 mL) and freshly activated 4Å molecular sieves (4g) in DCM (50 mL) was stirred at ambient temperature and under ambient atmosphere for 2 days. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, washed with DCM (2 x 10 mL), the DCM removed *in vacuo*, and the residual oil partitioned between ethyl acetate (75 mL) and 1M hydrochloric acid (30 mL). The ethyl acetate layer was separated, washed sequentially with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica (eluting with 30% ethyl acetate in isohexane) to give the desired ester (680 mg).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 11.6 (s, 1H); *m/z* 457 $(M+H)^+$

The synthesis of 3-hydroxy-5-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide is described above in **Example 1**.

Example 3: 3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenoxy}-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide

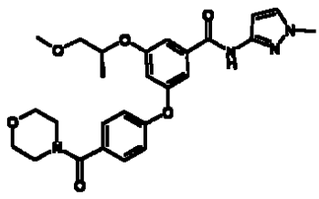
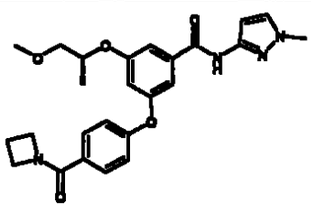
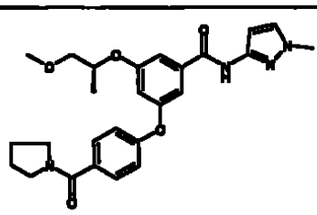
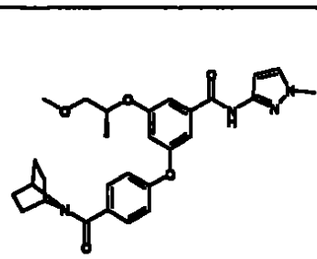


To a suspension of 4-[(3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)oxy]benzoic acid (212 mg), HATU (400 mg) and *N*-

methylpiperazine (105 mg) in DMF (10 mL), was added DIPEA (0.35 mL) and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. Water (30 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica eluting with a gradient of 0-50% methanol in ethyl acetate to give the desired compound (130 mg).

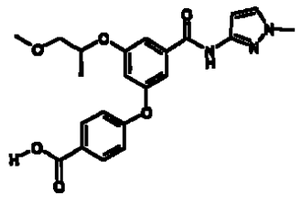
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.32 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.05 (t, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.30 (br s, 1H); *m/z* 508 $(M+H)^+$

In a similar manner to that described above, **Examples 3a-3d** were also prepared:-

Example	Structure	*m/z*	NMR
3a		495 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.31 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.46-3.61 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (m, 1H) 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.31 (br s, 1H)
3b		464 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.30 (d, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.72 (s, 1H)
3c		479 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.33 (d, 3H), 1.94 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.54 (d, 2H), 8.38 (bm, 1H)
3d		505 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.32 (d, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.38 (s, 1H)

The required acid for **Example 3** was prepared as described below:

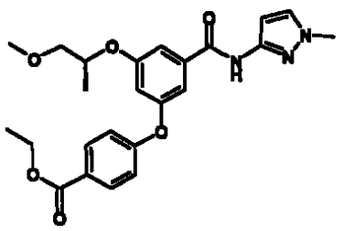
4-[(3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy])-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)oxy]benzoic acid



A solution of ethyl 4-[(3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy])-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)oxy]benzoate (5.45 g) in THF (200 mL) was added to a solution of lithium hydroxide monohydrate (2.52 g) in water (100 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 48 hours and the THF removed *in vacuo*. The aqueous layer was acidified with 1M hydrochloric acid (60 mL), and the solid precipitate filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to give the desired acid (5 g).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.22 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.71 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 10.84 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H); *m/z* 426 $(M+H)^+$

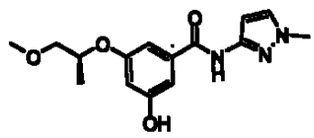
Ethyl 4-[(3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy])-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)oxy]benzoate



A solution of 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide (10.0 g), 4-ethoxycarbonylphenylboronic acid (9.4 g), copper (II) acetate (9 g), triethylamine (23 mL) and freshly activated 4Å molecular sieves (36 g) in DCM (500 mL) was stirred at ambient temperature and under ambient atmosphere for 2 days. The reaction mixture was filtered through celite, washed with DCM (2 x 50 mL), the DCM removed *in vacuo* and the residual oil partitioned between ethyl acetate (500 mL) and 1M hydrochloric acid (200 mL). The ethyl acetate layer was separated, washed sequentially with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica eluting with a gradient of 50-100% ethyl acetate in isohexane to give the desired compound (5.47 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.01-7.1 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.61 (br s, 1H); *m/z* 454 $(M+H)^+$

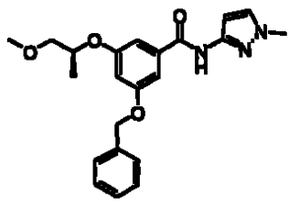
3-Hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide



To a solution of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-[(phenylmethyl)oxy]benzamide (7.07 g) in THF (50 mL) and methanol (50 mL) was added 10% palladium on carbon (727 mg) as a slurry in THF (1 mL) and methanol (1 mL). The mixture was placed under vacuum and stirred under an atmosphere of hydrogen for 70 hours. The mixture was filtered through diatomaceous earth, and the diatomaceous earth washed with methanol (2 x 100 mL), followed by evaporation *in vacuo*. The residues were dissolved in ethyl acetate (10 mL), treated with isohexane (40 mL), the solid filtered off and washed with isohexane (50 mL) to afford the desired compound (5.17 g) which was used without further purification.

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.22 (d, 3H), 3.28 (s, 3H, obscured by water), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 9.63 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H); *m/z* 306 $(M+H)^+$, 304 $(M-H)^-$

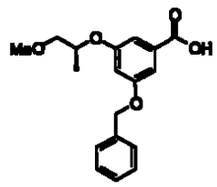
3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-[(phenylmethyl)oxy]benzamide



A solution of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoic acid (8.73 g) in DCM (150 mL) was cooled to 0°C. Oxalyl chloride (4.81 mL) and DMF (0.15 mL) were slowly added with stirring. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 16 hours, following which the organics were removed *in vacuo*, and the residues azeotroped with toluene (75 mL). The crude material was dissolved in DCM

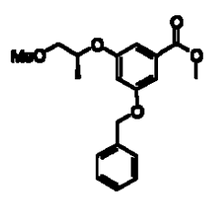
(75 mL) and slowly added to a stirred suspension of 1-methyl-1*H*-pyrazol-3-amine (3.35 g) and DIPEA (14.4 mL) in DCM (75 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours, before the organics were evaporated *in vacuo* and the residue dissolved in ethyl acetate (150 mL). The organics were washed with 1M aqueous hydrochloric acid (100 mL) and brine (50 mL), and dried ($MgSO_4$), before evaporation *in vacuo* to give crude material. This was chromatographed on a 200g Biotage Flash 75 SiO_2 column (eluting with 30 to 90% ethyl acetate in isohexane), and evaporated *in vacuo* to afford the desired compound (7.07 g).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.28 (s, 3H, obscured by water), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32-7.47 (br m, 5H), 7.58 (m, 1H), 10.73 (s, 1H); *m/z* 396 $(M+H)^+$.

3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoic acid



A solution of methyl 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy} benzoate (77.4 mmol) in a mixture of THF (232 mL) and methanol (232 mL) was treated with a solution of 2M sodium hydroxide (232 mmol), and the reaction mixture stirred for 4 hours at ambient temperature. The resulting solution was diluted with water (250 mL) and most of the organic solvent removed *in vacuo*. The resulting suspension was washed with diethyl ether (3 x 200 mL) and the organic washings discarded. The resulting aqueous solution was acidified to pH4 with 2M hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The extracts were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to give the desired compound (99% yield).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.20 (d, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.83 (app t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30-7.49 (m, 5H), 12.67 (br s, 1H)

Methyl 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoate

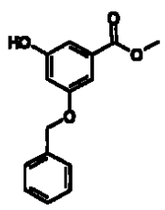


To a solution of methyl 3-hydroxy-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoate (77.4 mmol) in THF was added polymer-supported triphenylphosphine (51.7g of 3 mmol/g loading, 155 mmol) and (*R*)-(-)-1-methoxy-2-propanol (102 mmol). The stirred solution was blanketed with argon and cooled in an ice bath. A solution of DIAD (116 mmol) was added dropwise by syringe over 10 minutes. The solution was stirred for 20 minutes and filtered, washing the residue with THF (500 mL). The filtrate and washings were combined, and evaporated to give the desired compound which was used without further purification.

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30-7.47 (m, 5H)

The ^{1}H NMR spectrum also contained signals consistent with a small amount of bis(1-methylethyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate.

Methyl 3-hydroxy-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoate



To a stirred solution of methyl 3,5-dihydroxybenzoate (5.95 mol) in DMF (6 L) was added potassium carbonate (9 mol), and the suspension stirred at ambient temperature under argon. To this was added benzyl bromide (8.42 mol) slowly over 1 hour, with a slight exotherm, and the reaction mixture stirred overnight at ambient temperature. The reaction was quenched cautiously with ammonium chloride solution (5 L) followed by water (35 L). The aqueous suspension was extracted with DCM (1 x 3 L and 2 x 5 L). The combined extracts were washed with water (10 L) and dried overnight ($MgSO_4$). The solution was evaporated in *vacuo*, and the crude product chromatographed in 3 batches (flash column, 3 x 2 kg silica, eluting with a gradient consisting of hexane containing 10% DCM, to neat DCM, to DCM containing 50% ethyl acetate) to eliminate starting material. The crude eluant was further chromatographed in 175 g batches (Amicon HPLC, 5 kg normal-phase silica, eluting with isohexane containing 20% v/v of ethyl acetate) to give the desired compound (21% yield).

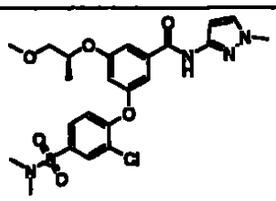
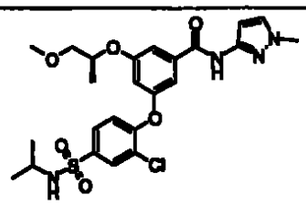
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 3.8 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 9.85 (br s, 1H)

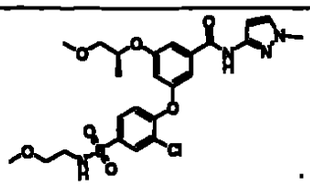
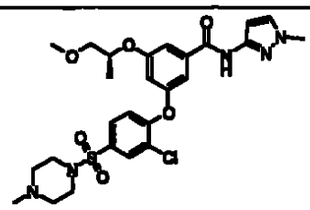
Example 4: General Procedure for Preparation of Halogenated Sulphonamides

To a solution of the appropriate amine (1.8 mmol) in DCM (2 mL), was added the sulphonyl chloride (0.72 mmol) in DCM (2 mL), and the resulting mixture stirred for 18 hours. The mixture was treated with 1M aqueous hydrochloric acid (4 mL) and the organics separated. Evaporation *in vacuo* gave the crude fluorosulphonamide which was used without further purification.

To a solution of the crude fluorosulphonamide (7.2 mmol) in acetonitrile (3 mL), was added 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide (0.36 mmol) and potassium carbonate (1.8 mmol). The mixture was heated to 170°C in a 'Smith Creator Microwave' for 100 minutes, before being filtered and the resultant organics evaporated *in vacuo*. The residues were then chromatographed on a Redisep (12g, SiO_2) cartridge using an Isco Optix chromatography system, eluting with 30 to 100% ethyl acetate in isohexane, and evaporated *in vacuo* to afford the desired compound.

Examples 4a-4d were synthesised using the generic preparation described above:-

Example	Structure	*m/z*	NMR
4a		523, 525 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.65 (s, 6H), 3.27 (s, 3H, obscured by water), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72-4.81 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)
4b		537, 539 $(M+H)^+$ 535, 537 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 0.95 (d, 6H), 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H, obscured by water), 3.27 (m, 1H, obscured by water), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.84 (s, 1H)

4c		553, 555 $(M+H)^+$ 551, 553 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (s, 3H, obscured by water), 3.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)
4d[5]		578, 580 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 2.94 (m, 4H), 3.28 (s, 3H, obscured by water), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)

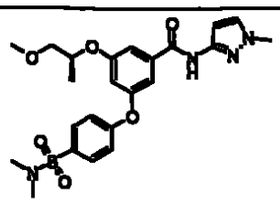
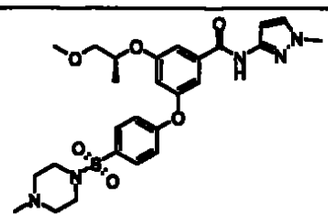
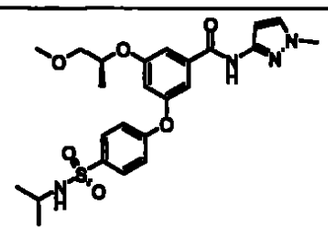
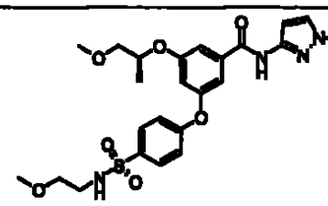
[5]The requisite sulphonamide for this example was prepared using a 1:1 ratio of amine : sulphonyl chloride, and isolated by treatment with 1M aqueous sodium hydroxide

The synthesis of 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide is described in **Example 3** above.

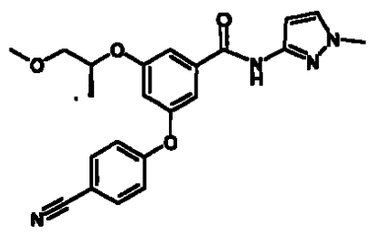
Example 5: General Procedure for Preparation of Sulphonamides

A solution of the requisite chlorosulphonamide from **Example 4** above (0.12 mmol) in THF (5 mL) and methanol (5 mL) was treated with 10% palladium on carbon (6 mg) and triethylamine (0.1 mL). The flask was put under vacuum, and stirred under an atmosphere of hydrogen gas. The resulting mixture was stirred at ambient temperature until starting material was consumed, before being filtered through diatomaceous earth and washed with methanol. Evaporation of the organics in vacuo, and azeotroping with diethyl ether (3 x 5 mL), followed by drying in vacuo, afforded the desired compound.

Examples 5a-5d were synthesised using the generic procedure described above:-

Example	Structure	*m/z*	NMR
5a		489 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.27 (s, 3H, obscured by water), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5b		544 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.88 (s, 4H), 3.28 (s, 3H, obscured by water), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.92(s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5c		503 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 0.96 (d, 6H), 1.23 (d, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 3H, obscured by water), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5d		519 $(M+H)^+$ 517 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (s, 3H, obscured by water), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.53 (, m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)

Example 6: 3-(4-Cyanophenoxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide



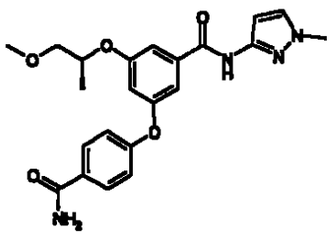
To a stirred solution of 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide (0.164 mmol) in DMF (1 mL) was added a 1M solution of sodium hexamethyldisilazide in THF (0.164 mmol). The reaction was stirred at room temperature for

10 minutes before adding 4-fluorobenzonitrile (0.164 mmol) The reaction was stirred overnight at room temperature, then heated to 60°C and stirred for a further 4 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature, and treated with a further 0.2 equivalents of 4-fluorobenzonitrile and sodium hexamethyldisilazide, heated to 70°C and stirred at this temperature for 3 hours. The reaction was cooled to room temperature, and treated with a further 0.2 equivalents of sodium hexamethyldisilazide, warmed to 70°C, and stirred at this temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residual oil partitioned between ethyl acetate and water. The water layer was separated and re-extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to a residue which was chromatographed on silica, using 0-1% methanol in DCM as the eluent, to give the desired product (60% yield).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.35 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.55 (br s, 1H); *m/z* 407 $(M+H)^+$, 405 $(M-H)^-$

The synthesis of 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide is described in **Example 3** above.

Example 7: 3-{[4-(Aminocarbonyl)phenyl]oxy}-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide



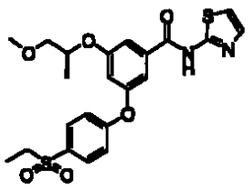
A suspension of 3-(4-cyanophenoxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide (0.25 mmol), sodium azide (0.28 mmol) and zinc bromide (0.25 mmol) in water (2 mL) was heated to reflux and stirred at this temperature overnight. Isopropanol (2 mL) was added, and the reaction heated at reflux for a further 24 hours. The reaction was cooled to room temperature, evaporated to half volume *in vacuo*, and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The water layer was separated and re-extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$),

filtered and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with 0-10% methanol in DCM as eluent to yield crude material. This material was dissolved in ethyl acetate and washed twice with 2M sodium hydroxide. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. This material was dissolved in DCM and purified using an 'Isolute-NH2' ion-exchange column eluting with 10% methanol:DCM to yield the desired product.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1.30 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.75 (br s, 1H); *m/z* 423 $(M-H)^-$

The preparation of 3-(4-cyanophenoxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide was described in **Example 6.**

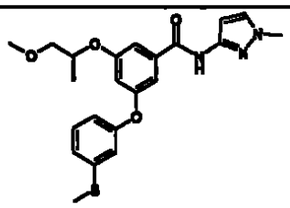
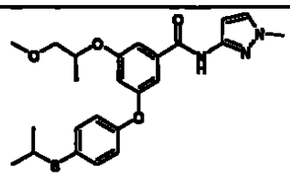
<u>Example 8: 3-[4-(Ethylsulfonyl)phenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide</u>



A solution of 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide (154 mg), 4-ethanesulphonylbenzeneboronic acid (203 mg), copper (II) acetate (183 mg), triethylamine (0.345 mL) and freshly activated 4A molecular sieves (1 g) in DCM (10 mL), was stirred at ambient temperature and under ambient atmosphere for 3 days. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, washed with DCM (10 mL), the DCM removed *in vacuo* and the residual oil dissolved in ethyl acetate (50 mL). The organic solution was washed with 1M hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, brine, then dried ($MgSO_4$) and evaporated *in vacuo*. The residue was chromatographed on alumina with 5% methanol in ethyl acetate as eluant. Further chromatography on silica with 50% ethyl acetate in isohexane as eluant gave the desired compound (54 mg).

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1.2-1.35 (m, 6H), 3.15 (q, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.85 (d, 2H). *m/z* 477 $(M+H)^+$

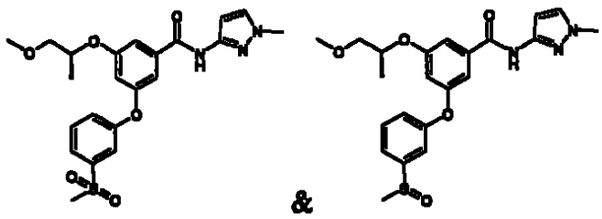
The following compounds were also prepared in an analogous fashion from 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide:

Example	Structure	*m/z*	NMR
8a		428 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.22 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7. 12 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 10.81 (bs, 1H)
8b		456 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.11 (m, 9H), 3.26 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3 .76 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (m, 1H), 10.81 (bs, 1H)

The syntheses of 3-hydroxy-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-1,3-thiazol-2-ylbenzamide and 3-hydroxy-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide are described in **Examples 1** and **3** respectively.

Example 9a: 3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-[3-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide

Example 9b: 3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-[3-(methylsulfinyl)phenoxy]benzamide



To a solution of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-{[3-(methylthio)phenyl]oxy}benzamide (prepared as described in **Example 8a** above, 270 mg) in DCM (5 mL) was added *m*-chloroperbenzoic acid (1.3 equivalents) and the reaction stirred at room temperature for 1 hour. A further 1.4 equivalents of *m*-chloroperbenzoic acid was added, and the reaction stirred at room temperature for a further 30 minutes. The reaction was added to saturated aqueous sodium metabisulphite and stirred for 20 minutes. The organic

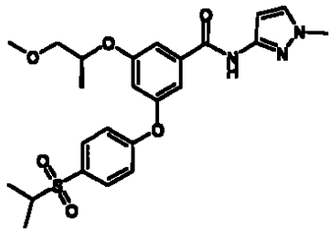
layer was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a white foam. The crude mixture was purified using a 20 g Redisep column eluting with 0-5% methanol in DCM to yield the desired sulphone (117 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.12 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 10.84 (br s, 1H); *m/z* 460 $(M+H)^+$

A further fraction yielded the desired sulphoxide (105 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.12 (d, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.73 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 10.83 (br s, 1H); *m/z* 444 $(M+H)^+$

Example 10: 3-({4-[(1-Methylethyl)sulfonyl] phenyl}oxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide



In a similar manner to that described above for **Example 9**, 3-({4-[(1-methylethyl)sulfonyl] phenyl}oxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide was prepared from 3-({4-[(1-methylethyl)thio]phenyl}oxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide.

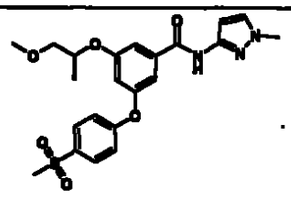
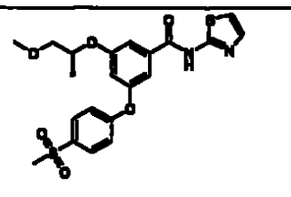
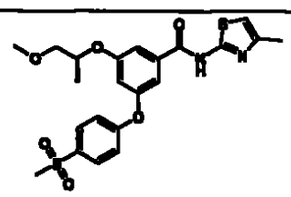
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.32 (m, 9H), 3.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.86 (br s, 1H); *m/z* 488 $(M+H)^+$

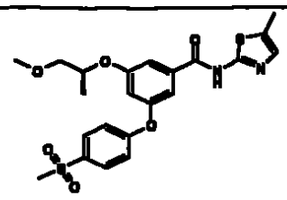
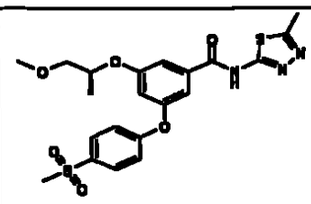
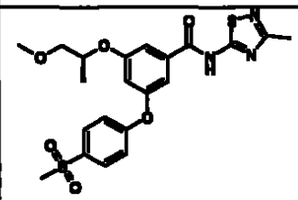
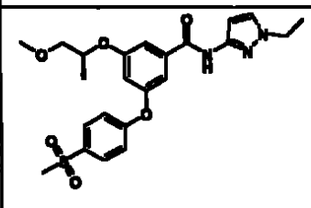
The synthesis of 3-({4-[(1-methylethyl)thio]phenyl}oxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl) oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide is described in **Example 8b** above.

Example 11: General Procedure for Amide Synthesis – HATU Coupling

DIPEA (2.5 equivalents) was added to a suspension of 3-{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl)phenyl] oxy}benzoic acid (1 equivalent), HATU(1.25 equivalents) and amine (1.25 equivalents) in DMF (20 mL). The initial suspension dissolved into a dark orange solution. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The DMF was removed *in vacuo*, and the residue azeotroped with toluene. Water was added and the mixture extracted with ethyl acetate. The extracts were combined and washed sequentially with 1M hydrochloric acid, saturated sodium hydrogen carbonate solution and brine. The solution was dried ($MgSO_4$), filtered, and evaporated *in vacuo* to give the crude product which was chromatographed (50% ethyl acetate in isohexane) to give desired compound (40-70% yield).

Examples 11a-11g were prepared using an analogous method to that described above from the appropriate acid and amino heterocycle:

Example	Structure	*m/z*	NMR
11a		460 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
11b		463 $(M+H)^+$ 461 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 12.6 (br s, 1H)
11c		477 $(M+H)^+$ 475 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.6 (br s, 1H)

11d		477 $(M+H)^+$ 475 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.4 (br s, 1H)
11e		478 $(M+H)^+$ 476 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H)
11f*		478 $(M+H)^+$ 476 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 13.5 (br s, 1H)
11g$		474 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.79 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 10.89 (s, 1H)

***Example 11f** may be crystallised by allowing isohexane to vapour diffuse into a solution of the compound in ethylacetate, in a closed system, with subsequent slow evaporation of the mixture at room temperature over 4 days, mp 109-11 2.

$The required amino pyrazole for Example 11g was prepared as follows:

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 39 mg, 0.973 mmol), was added to 5-nitro-1*H*-pyrazole (100 mg, 0.885 mmol) in dry DMF (2 mL) under an argon atmosphere. The solution was stirred for 5 minutes, then ethyl iodide (0.85 mL, 1.062 mmol) added and the reaction warmed to 80°C for 3 hours. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (30 mL) was added, and the mixture extracted with diethyl ether (40 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was purified by chromatography on silica (eluting with isohexane containing ethyl acetate, 33%

v/v) to give the alkylated pyrazole (80 mg) which was used in the next step without further purification.

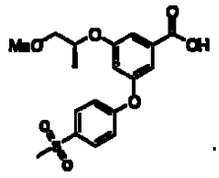
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.58 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).

To a solution of the alkylated pyrazole (70 mg, 0.50 mmol) in THF (5 mL) under an inert atmosphere was added 10% palladium on carbon (15 mg). The flask was evacuated and refilled 3 times with hydrogen gas, and stirred vigourously at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was refilled with argon, and a further portion of 10% palladium on carbon (50 mg) added, followed by refilling as above with a hydrogen atmosphere. The reaction was stirred for 16 hours, filtered through diatomaceous earth, and evaporated to afford the title compound (56 mg) as a colourless oil which was used without further purification.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 3.58 (br. s, 2H), 3.98 (q, 2H), 5.59 (d, 1H), 7.16 (d, 1H)

The required acids for **Examples 11a-11g** were prepared as described below:

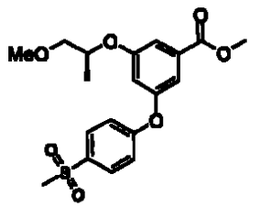
3-{(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxy}benzoic acid



A solution of methyl 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[4-(methylsulfonyl)phenyl] oxy}benzoate (60.9 mmol) in THF (400 mL) was treated with a solution of 1M sodium hydroxide (125 mmol), and the reaction mixture stirred for 13 hours at ambient temperature. Most of the organic solvent was removed *in vacuo*, and the remaining solution was diluted with water (150 mL). The resulting aqueous solution was acidified to pH4 with 1M citric acid solution, and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The extracts were combined, washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to give the desired compound (83% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H); m/z 479 $(M-H)^-$

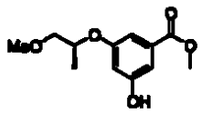
Methyl 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxy} benzoate



A suspension of methyl 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzoate (154 mmol), boronic acid (1.1 equivalents), copper (II) acetate (1.1 equivalents), triethylamine (5 equivalents) and freshly activated 4Å molecular sieves (200 g) in DCM (500 mL) was stirred at ambient temperature and under ambient atmosphere for 2 days. The reaction mixture was filtered, the DCM removed *in vacuo* and the residual oil partitioned between ethyl acetate and 1-2M hydrochloric acid. The ethyl acetate layer was separated, washed with aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica (with 20-60% ethyl acetate in isohexane as eluant) to give the desired ester (58% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H)

Methyl 3-Hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzoate



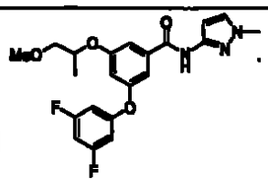
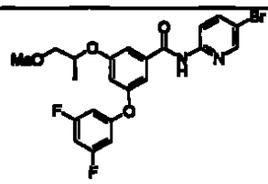
Methyl 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoate (50.0g; 0.152 mmol) was dissolved in a mixture of THF:ethanol (600 mL) and the flask evacuated and purged with nitrogen (3 times). 10% Palladium on carbon (5.0g) was added and the flask further evacuated and finally purged with hydrogen gas. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 hours until completion. The reaction mixture was evacuated and purged with nitrogen (3 times). The catalyst was filtered off, and the filtrate concentrated *in vacuo* to give the desired compound (36.7g). ^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 9.8 (s, 1H)

The synthesis of methyl 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy} benzoate is described above in **Example 1.**

Example 12: General Procedure for Amide Synthesis – Oxalyl Chloride Coupling

To a stirred solution of 3-{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{3,5-difluorophenoxy} benzoic acid (0.285 mmol) in dry DCM (2 mL), was added, dropwise under argon, oxalyl chloride (2 equivalents) and DMF (1 drop). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 1-2 hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the crude mixture taken up in pyridine (2 mL) and added to the appropriate amine (2.2 equivalents). The reaction mixture was stirred at room temperature, or heated if necessary, and monitored by TLC and/or LCMS. The pyridine was removed *in vacuo,* and water and ethyl acetate added. The organic layer was washed sequentially with 1M citric acid and brine solution and dried ($MgSO_4$), concentrated *in vacuo,* and the residue chromatographed on silica (eluting with 30-90% ethyl acetate in isohexane) to give the desired product (typically 35-40% yield).

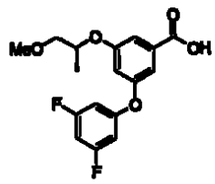
Examples 12a & 12b were prepared using the appropriate amine:

12a		419 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H obscured by solvent peak), 3.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H)
12b[§]		493, 495 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.80 (dd, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 11.01 (br s, 1H)

[§]In this example, the acid chloride was taken up in THF, followed by addition of pyridine and the appropriate amine.

The synthesis of 3-{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{3,5-difluorophenoxy}benzoic acid is described below:

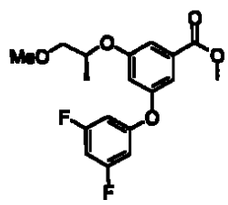
3-{(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{3,5-difluorophenoxy}benzoic acid



This was prepared from methyl 3-[(3,5-difluorophenyl)oxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzoate using an analogous procedure to that described above for the synthesis of 3-{(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl)phenyl]oxy} benzoic acid:

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.21 (d, 3H), 3.26 (s, 3H obscured by solvent peak), 3.46 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.96 – 7.08 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 13.13 (bs, 1H); *m/z* 337 $(M-H)^-$

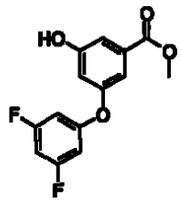
Methyl 3-[(3,5-difluorophenyl)oxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzoate



To a solution of methyl 3-[(3,5-difluorophenyl)oxy]-5-hydroxybenzoate (15.0 mmol), (*R*)-(-)-1-methoxy-2-propanol (18.75 mmol) and triphenylphosphine (18.0 mmol) in anhydrous THF (100 mL) at 0°C was added DIAD (18.0 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature overnight, concentrated *in vacuo*, and the residue triturated with a 1:1 mixture of ethyl acetate:isohexane. The solid was removed by filtration and the filtrate concentrated *in vacuo*, chromatographed on silica (using a Biotage Flash 75 eluting with 10-15% ethyl acetate in isohexane) to give the title compound (75% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.21 (d, 3H), 3.27 (s, 3H obscured by solvent peak), 3.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.81 (dd, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)

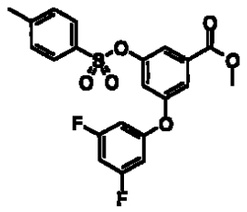
Methyl 3-[(3,5-difluorophenyl)oxy]-5-hydroxybenzoate



To a solution of methyl 3-[(3,5-difluorophenyl)oxy]-5-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy} benzoate (16.3 mmol) in methanol (60 mL) was added a 20% solution of potassium hydroxide in methanol (13.75 g). The mixture was heated at 50°C for 1 hour then allowed to cool. Water (20 mL) was added and the mixture immediately acidified with 1M hydrochloric acid. The methanol was removed *in vacuo* and the residue extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo* to give the title compound (92% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 3.80 (s, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.98 – 7.05 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 10.18 (bs, 1H); *m/z* 279 $(M-H)^-$

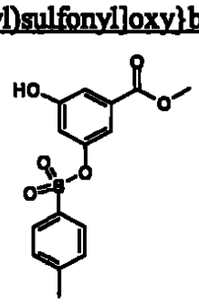
Methyl 3-[(3,5-difluorophenyl)oxy]-5-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}benzoate



To a solution of methyl 3-hydroxy-5-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}benzoate (30 mmol), copper (II) acetate (36 mmol), 3,5-difluorophenylboronic acid (42 mmol) and 4Å molecular sieves (30 g) in DCM (300 mL) was added triethylamine (150 mmol). The reaction was allowed to stir for 40 hours then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 1M citric acid solution, 1M sodium hydrogen carbonate solution and brine, then dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica (Biotage Flash 75) eluting with 10- 25% ethyl acetate in isohexane to give the title compound (55% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 2.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.74 (dd, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.74 (d, 2H); *m/z* 452 $(M+NH_4)^+$, 433 $(M-H)^-$

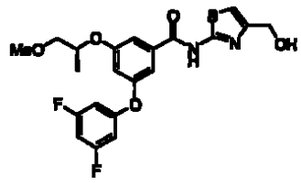
Methyl 3-hydroxy-5-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}benzoate



Methyl 3,5-dihydroxybenzoate (0.40 g) and 4-toluenesulphonylchloride (0.45 g) was stirred vigorously in diethyl ether (20 mL) with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (20 mL) at ambient temperature for 62 hours. The aqueous layer was removed and the residue washed sequentially with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to yield a colourless oil. The crude product was dissolved in diethyl ether, washed with saturated aqueous potassium carbonate then with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give a colourless oil which crystallised on standing to give the title compound (0.51 g).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.66 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.75 (d, 2H); *m/z* 340 $(M+NH_4)^+$

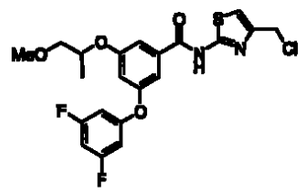
Example 13: 3-(3,5-Difluorophenoxy)-*N*-[4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[2-(1*S*)-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzamide



To a solution of 3-(3,5-difluorophenoxy)-*N*-[4-chloromethyl-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzamide (0.107 mmol) in THF (1 mL) was added 0.5M sodium hydroxide solution (1 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours and the organics removed *in vacuo*. The residue was acidified with 1M citric acid and partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica eluting with 80% ethyl acetate in isohexane to give the title compound which was precipitated from a concentrated diethyl ether solution by the addition of isohexane to give a solid sample (35% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 3.28 (s, 3H obscured by solvent peak), 3.48 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (s, 1H); *m/z* 451 $(M+H)^+$, 449 $(M-H)^-$

3-(3,5-Difluorophenoxy)-*N*-[4-chloromethyl-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzamide



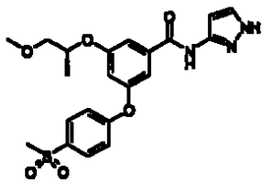
To a stirred solution of 3-{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{3,5-difluorophenoxy}benzoic acid (3.06 mmol) in DCM (20 mL) was added 3 drops of DMF and oxalyl chloride (6.12 mmol; 2.0 equivalents) dropwise, and the resulting mixture stirred at ambient temperature for 5 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, azeotroped with toluene and dried overnight at reduced pressure. The residue was dissolved in DCM and 4-(chloromethyl)-1,3-thiazol-2-amine (3.36 mmol), triethylamine (3.36 mmol) and dimethylaminopyridine (0.31 mmol) added. The resulting mixture was stirred for 16 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed sequentially with 2M hydrochloric acid and 1M sodium hydrogencarbonate solution, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed (eluting with 15-20% ethyl acetate in isohexane) to give the desired compound (33% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 3.28 (s, 3H obscured by solvent peak), 3.49 (m, 2H), 4.76 (m, 3H), 6.84 (dd, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 12.77 (bs, 1H); m/z 469, 471 $(M+H)^+$, 467, 469 $(M-H)^-$

The synthesis of 3-{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{3,5-difluorophenoxy}benzoic acid is described in **Example 12** above.

The synthesis of 4-(chloromethyl)-1,3-thiazol-2-amine is described in the literature (*J. Indian Chem. Soc.* **1960**, *37*, 241).

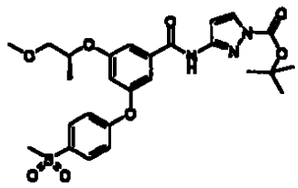
Reference Example 14: 3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-*N*-1*H*-pyrazol-3-ylbenzamide



Trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added to a solution of *tert*-butyl 3-({3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (180 mg, 0.330 mmol) in dry DCM (3 mL) and the reaction was stirred under argon for 3 h. A further portion of trifluoroacetic acid (0.2 mL) was then added and the reaction was stirred for 30 min, then evaporated in *vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate (30 mL) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (15 mL) and the residue was evaporated, then dissolved in DCM and hexane and evaporated to produce the title compound (145 mg) as a colourless foam.

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.27 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.60 (m, 2H, partially obscured by HOD), 4.78 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 10.86 (s, 1H); *m/z* 444 $(M-H)^-$

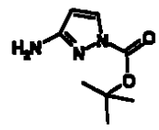
tert-Butyl 3-({3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



HATU (375 mg, 1.17 mmol) was added to 3-{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl) phenyl]oxy}benzoic acid (300 mg, 0.79 mmol) followed by addition of DMF (5 mL), DIPEA (0.35 mL) and *tert*-butyl 3-amino-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (155 mg, 0.85 mmol). The reaction was stirred under argon for 4 h, the solvent evaporated, and the residue dissolved in saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (30 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous ammonium chloride (30 mL), then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. Purification by column chromatography, eluting with 1:1 ethyl acetate:hexanes, afforded the title compound (185 mg, 43%) as a colourless oil.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.37 (d, 3H), 1.63 (s, 9H), 3.09 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.58 (br. s, 1H); *m/z* 544 $(M-H)^-$

tert-Butyl 3-amino-1*H*-pyrazole-1-carboxylate

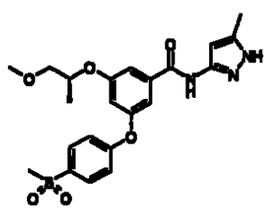


1*H*-Pyrazol-3-amine (428 mg, 5.15 mmol) was dissolved in DMF (5 mL) at 0°C and treated with sodium hydride (206 mg, 5.15 mmol) followed by stirring for a further 30 min. Warmed di-tert-butyl dicarbonate (1.12 g, 5.15 mmol) was then slowly added via syringe over 5 min and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 2 h. The reaction was taken up in saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and ethyl acetate (100 mL). The organic layer was separated then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. Purification by column chromatography (eluting with 1:1 ethyl acetate:hexanes to neat ethyl acetate) afforded the title compound (117 mg) as a white solid.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.62 (s, 9H), 4.00 (br. s, 2H), 5.81 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)

The synthesis of 3-{(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl) phenyl]oxy}benzoic acid is described in **Example 11** above.

Example 15: 3-[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide

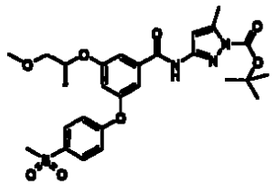


Trifluoroacetic acid (1.5 mL) was added to a solution of *tert*-butyl 3-({3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (500 mg, 0.330 mmol) in dry DCM (6 mL) and the reaction was stirred under argon for 2 h. The solvent was removed in *vacuo* and the residue was taken up in ethyl acetate (30 mL) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (15 mL). The organic layer was

separated, dried ($MgSO_4$), filtered, evaporated, then re-evaporated with DCM / hexanes to produce the title compound (350 mg) as a colourless foam.

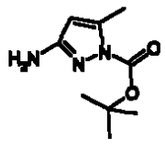
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6): 1.23 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H) (obscured by HOD), 3.50 (m, 2H) 4.78 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 10.71 (br. s, 1H), 12.08 (br. s, 1H); *m/z* 458 $(M-H)^-$

tert-Butyl 3-({3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



HATU (500 mg, 1.31 mmol) was added to 3-{(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl) phenyl]oxy}benzoic acid (400 mg, 1.05 mmol) followed by addition of DMF (6 mL), DIPEA (0.47 mL) and *tert*-butyl 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (380 mg, 1.93 mmol). The reaction was stirred under argon for 72 h, then dissolved in saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (30 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous ammonium chloride (30 mL), then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. Purification by column chromatography eluting with 1:1 to 2:1 ethyl acetate:hexanes afforded the title compound (500 mg, 85%) as a foam. ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.37 (d, 3H), 1.62 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.52 (brs, 1H); *m/z* 558 $(M-H)^-$

tert-Butyl 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



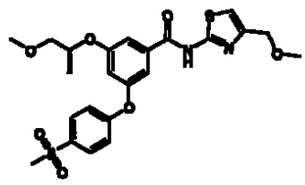
5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-amine (800 mg, 8.25 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) at 0 °C and treated with sodium hydride (336 mg, 8.25 mmol) followed by stirring for a further 30 min. Warmed di-*tert*-butyl dicarbonate (1.80 g, 8.25 mmol) was then slowly added via syringe over 5 min and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 1 h. The reaction was taken up in saturated aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL) and

ethyl acetate (100 mL). The organic layer was separated then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. Purification by column chromatography (eluting with 1:1 ethyl acetate:hexanes to 100% ethyl acetate) afforded the title compound (380 mg, 23%) as a colourless oil.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.62 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.87 (br. s, 2H), 5.60 (s, 1H)

The synthesis of 3-{(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl) phenyl]oxy}benzoic acid is described in **Example 11** above.

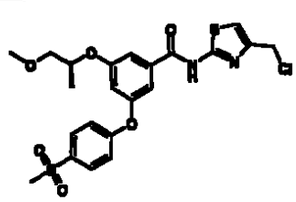
Example 16: 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-[4-(methoxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide



To a stirred solution of *N*-[4-(chloromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide (280mg; 0.55 mmol) in methanol (5 mL) was added sodium methoxide (1.1mmol; 2.0 equiv; 25% weight in methanol) and the reaction mixture heated to 50°C and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and chromatographed (eluting with 50-70% ethyl acetate:isohexane) to give the title compound (71mg; 26%).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.21 (d, 3H), 2.50 (2s, 6H, partially obscured by water peak), 3.21 (s, 3H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.69 (br s, 1H); *m/z* 507 $(M+H)^+$, 505 $(M-H)^-$

N-[4-(Chloromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]benzamide



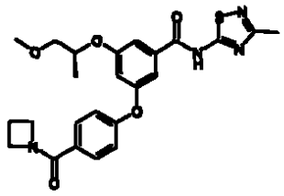
To a stirred solution of 3-{(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl) phenyl]oxy}benzoic acid (1.0 mmol) in DCM (10 mL) was added 1 drop of DMF and oxalyl

chloride (2.0mmol; 2.0 equivalents) dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature under argon for two hours, then concentrated *in vacuo* and azeotroped with DCM. The residue was dissolved in DCM and 4-(chloromethyl)-1,3-thiazol-2-amine (1.0 mmol) in DCM was added along with DIPEA (2.5 mmol) and dimethylaminopyridine (0.1 mmol). The resulting mixture was stirred for 13 hours under argon at ambient temperature, then concentrated *in vacuo* and chromatographed (eluting with 50-60% ethyl acetate in isohexane) to give the title compound (53% yield).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.3 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H) 3.45 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.80 (br s, 1H)

The synthesis of 3-{(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[4-(methylsulfonyl) phenyl]oxy}benzoic acid is described in **Example 11** above.

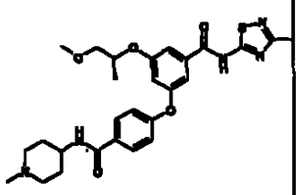
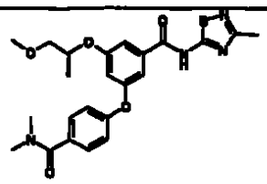
Example 17: 3-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxyl-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzamide



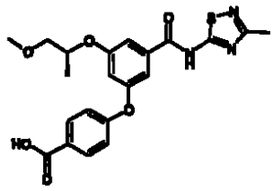
To a suspension of 4-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoic acid (300 mg), HATU (336 mg) and azetidine hydrochloride (190 mg) in DMF (5 mL), was added DIPEA (0.68 mL) and the mixture stirred at ambient temperature for 16 h. Water (75 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic extracts were washed 1M aqueous hydrochloric acid (25 mL), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (25 mL), brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with ethyl acetate as eluant to give the desired compound (190 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 13.35 (s, 1H); *m/z* 483 $(M+H)^+$

In a similar manner **Examples 17a** and **17b** were also prepared:

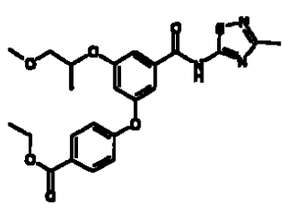
Example	Structure	*m/z*	NMR
17a		540 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.95-2.0 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.7 (m, 1H),.6.7 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.5 (s, 1H) 7.85 (d, 2H), 8.2 (d, 1H)
17b		471 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 2H) and 7.55 (s, 1H)

4-({3-{[(1*S*)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-ylamino)carbonyl]phenyl}oxy)benzoic acid



A solution of ethyl 4-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoate (1.3g) in THF (40 mL) was added to a solution of lithium hydroxide monohydrate (310 mg) in water (20 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours and the THF removed *in vacuo*. The aqueous layer was acidified with 1M hydrochloric acid (6.9 mL), and the solid precipitate filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to give the desired compound (1.12 g).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H); *m/z* 444 $(M+H)^+$

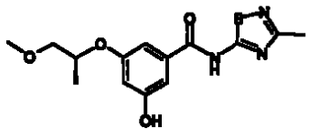
Ethyl 4-({3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-ylamino)carbonyl] phenyl}oxy)benzoate



A solution of 3-hydroxy-5-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-*N*-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-yl)benzamide (3.23 g), 4-ethoxycarbonylphenylboronic acid (3.63 g), copper (II) acetate (3.63 g), triethylamine (6.9 mL) and freshly activated 4A molecular sieves (12.5g) in DCM (250 mL) was stirred at ambient temperature and under ambient atmosphere for 2 days. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, washed with DCM (2 x 50 mL), the DCM removed *in vacuo* and the residual oil partitioned between ethyl acetate (300 mL) and 1M hydrochloric acid (200 mL). The ethyl acetate layer was separated, washed sequentially with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with 40% ethyl acetate in isohexane as eluant to give the desired compound (1.35 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 10.5 (s, 1H); *m/z* 472 $(M+H)^+$

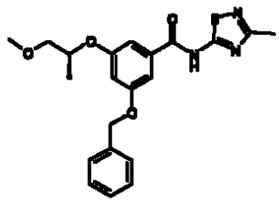
3-Hydroxy-5-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-*N*-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-yl)benzamide



A solution of 3-{[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{phenylmethyloxy}-*N*-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-yl)benzamide (9.53 g) and thioanisole (13.9 mL) in trifluoroacetic acid (45 mL) was stirred at ambient temperature for 16 hours. The trifluoroacetic acid was removed *in vacuo* and the residual oil partitioned between ethyl acetate (100 mL) and aqueous sodium hydrogen carbonate solution (300 mL). The aqueous layer was separated, extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL), and the combined organic extracts washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with 50% ethyl acetate in isohexane as eluant to give the desired compound (4.5 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.2 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 13.2 (s, 1H); *m/z* 324 $(M+H)^+$

3-{[(1S)-2-Methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{phenylmethyloxy}-*N*-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-2-yl)benzamide

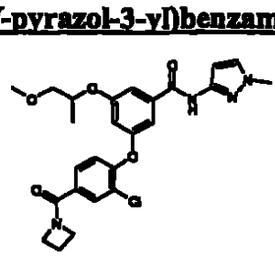


To a solution of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoic acid (15.8 g) in DCM (260 mL) was added oxalyl chloride (5.24 mL), followed by DMF (1 drop), and the mixture stirred at ambient temperature for 16 hours. The DCM and excess oxalyl chloride were removed *in vacuo*, the residual oil dissolved in DCM (50 mL) and added to a solution of 5-amino-3-methyl-1,2,4 thiadiazole (6.05 g) and triethylamine (14.6 mL) in DCM (150 mL) at 0-5°C, and the mixture stirred at ambient temperature for 16 hours. The DCM and excess triethylamine were removed *in vacuo*, and the residual oil partitioned between ethyl acetate (250 mL) and 1M hydrochloric acid (150 mL). The ethyl acetate layer was separated, washed sequentially with 1M hydrochloric acid, aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on alumina with ethyl acetate as eluant, then on silica with 30% ethyl acetate in isohexane as eluant to give the desired compound (9.6 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.45 (s,3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.05 (s,2H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 10.7 (s, 1H); *m/z* 414 $(M+H)^+$

The synthesis of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoic acid is described in **Example 3** above.

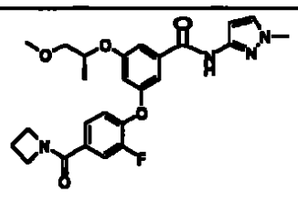
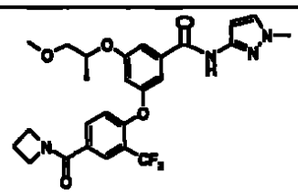
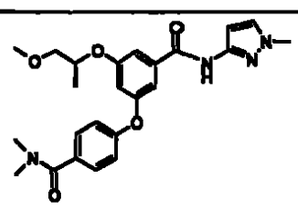
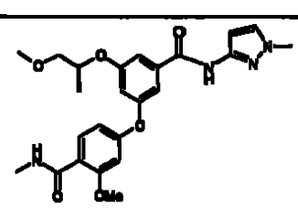
Example 18: 3-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxyl-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxyl-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide

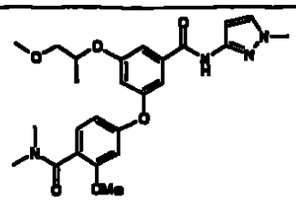


To a suspension of 3-chloro-4-[(3-{[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy}-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)oxy]benzoic acid (344 mg), HATU (366 mg) and azetidine hydrochloride (88 mg) in DMF (10 mL), was added DIPEA (0.50 mL) and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. Water (30 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to a residue which was chromatographed on silica eluting with a gradient of 50-100% ethyl acetate in hexane to give the desired compound (197 mg).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.60 (br s, 1H); *m/z* 499 $(M+H)^+$

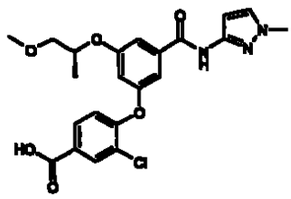
In a similar manner, **Examples 18a-18e** were also prepared:-

Example	Structure	*m/z*	NMR
18a		483 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m,1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.50 (s, 1H)
18b		533 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.95 (d,1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)
18c		453 $(M+H)^+$ 451 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (DMSO-d6): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 10.85 (br s, 1H)
18d		469 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.0 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.7 (b, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (b, 1H)

18e		483 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.6 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 8.5 (b, 1H)

The required acids for the preparation of **Examples 18 & 18a-e** were prepared as described below:

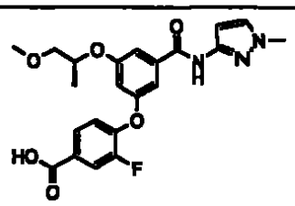
3-Chloro-4-[(3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy])-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)oxy]benzoic acid

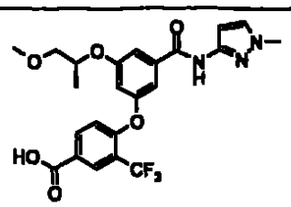
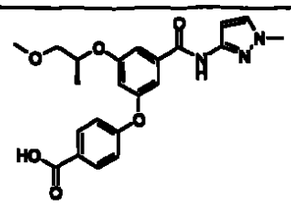
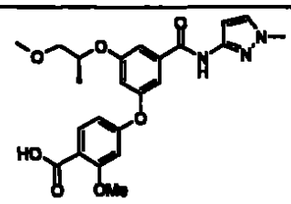


To a solution of methyl 3-chloro-4-(3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenoxy)benzoate (2.23 g) in THF (58 mL) was added a 1M solution of lithium hydroxide monohydrate in water (11.7 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and the THF removed *in vacuo*. The aqueous layer was acidified with 2M hydrochloric acid (5.85 mL), and the solid precipitate filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to give the desired acid (1.87g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.4 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H); ***m/z*** 460 $(M+H)^+$

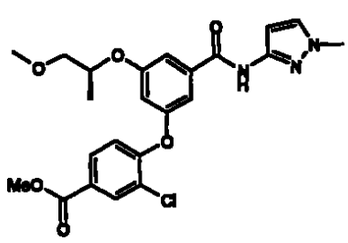
The acids required for the synthesis of **Examples 18a-e** were made using an analogous method:

Structure	*m/z*	NMR
	444 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.4 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m,1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m,2H), 7.8 (d, 1H), 10.8 (s, 1H)

	494 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.1(d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)
	426 $(M+H)^+$ 424 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0(d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
	456 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.35 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.3 (b, 1H)

The required esters for **Example 18 & 18a-e** were prepared as described below:

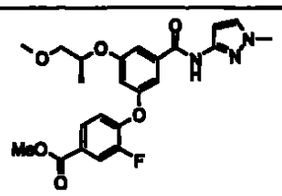
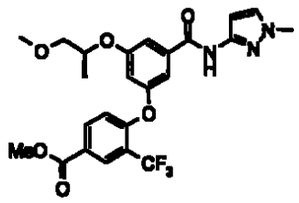
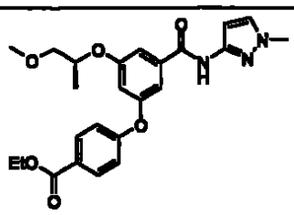
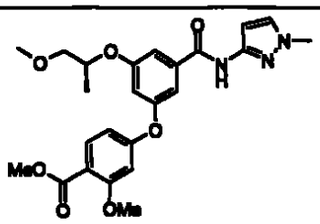
Methyl 3-chloro-4-(3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenoxy)benzoate



To a solution of 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide (832 mg, 2.72 mmol) and methyl-3-chloro-4-fluorobenzoate (504 mg, 2.72 mmol) in acetonitrile (20 mL) was added potassium carbonate (364 mg, 2.72 mmol) and the stirred mixture heated at 160^{0}C in a 'Smith Creator Microwave' for 30 minutes. The mixture was allowed to return to ambient temperature and pressure, filtered and evaporated to a residue which was chromatographed on silica with 0 -50% ethyl acetate in hexane as eluant to give the desired compound (1.11 g).

m/z 474 $(M+H)^+$

The esters required for the synthesis of **Examples 18a-e** were prepared using an analogous method:

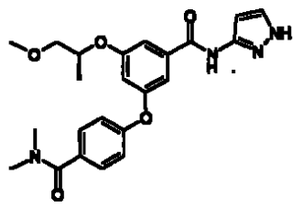
Structure[$]	*m/z*	NMR
	458 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3(d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 8.6 (s, 1H)
	508 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 8.1(d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)
	454 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0(d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
	470 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (m, 6H), 4.6 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.4 (b, 1H)

[$]The precursor for **Example 18c** was prepared at 150°C in DMF for 4 hours, using 1.2 equivalents of the fluoro-ester. The precursor for **Examples 18d-e** was prepared at 150°C in DMF for 2 hours.

The methyl 4-fluoro-2-methoxybenzoate used in the preparation of the precursor for **Examples 18d-e** was prepared from 4-fluoro-2-methoxybenzoic acid according to the procedure described in WO98/13332.

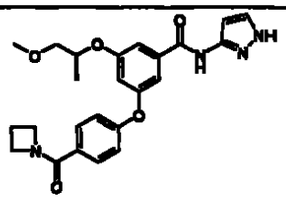
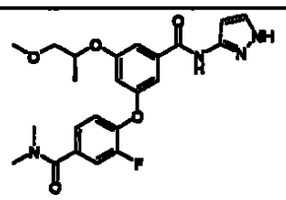
The synthesis of 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide is described in **Example 3**.

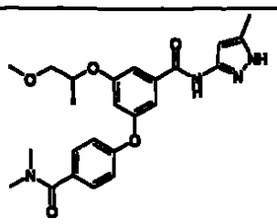
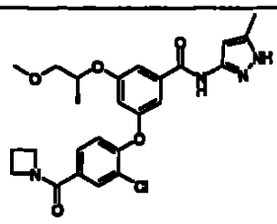
Example 19: 3-{4-[(Dimethylamino)carbonyl]phenoxy}-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-1*H*-pyrazol-3-ylbenzamide



To a suspension of 4-{3-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-[(1*H*-pyrazol-3-ylamino)carbonyl]phenoxy}benzoic acid (280 mg, 0.55 mmol), HATU (260 mg, 0.685 mmol) and dimethylamine (0.345 mL of 2.0M solution in THF, 0.685 mmol) in DMF (1 mL) was added DIPEA (0.238 mL, 1.37 mmol) and reaction mixture stirred for 16 hours at ambient temperature. Water was then added to reaction mixture and extracted into ethyl acetate (3x25 mL). Organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate and saturated brine solution and dried ($MgSO_4$). Filtrate was concentrated *in vacuo* and residue chromatographed (50-100% ethyl acetate in isohexane) to give a white solid (95 mg; 40%). ^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 10.8 (s, 1H). *m/z* 439 $(M+H)^+$

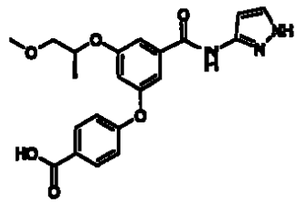
In a similar manner, **Examples 19a-d** were also prepared:

Example	Structure	*m/z*	NMR
19a		451 $(M+H)^+$, 449 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 10.8 (s, 1H), 12.4 (s, br, 1H)
19b		457 $(M+H)^+$, 455 $(M-H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H obscured by water peak), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 12.4 (s br, 1H)

19c		453 $(M+H)^+$, 451 $(M-H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H)
19d		499 $(M+H)^+$, 497 $(M-H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H)

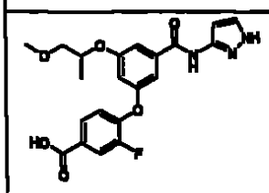
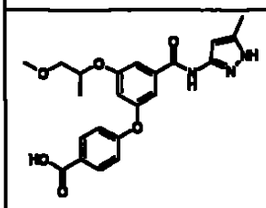
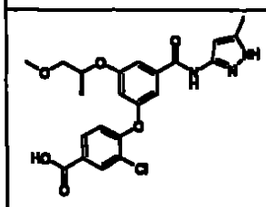
The required acid for the preparation of **Examples 19** and **19a** was prepared as described below:

4-{3-[(1*S*)-2-Methoxy-1-methylethoxy]-5-[(1*H*-pyrazol-3-ylamino)carbonyl]phenoxy}benzoic acid



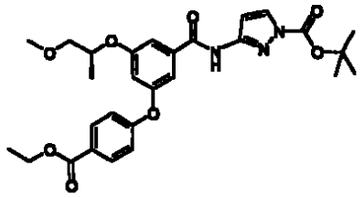
To a solution of *tert*-butyl 3-({3-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (1.75 g, 3.25 mmol) in THF (16 mL) and water (8 mL) was added 1M solution of sodium hydroxide (16 mL; 5.0equiv) and reaction mixture allowed to stir at room temperature for 16 hours. The THF was removed *in vacuo* and 1M citric acid added until pH 3-4. Pale yellow precipitate was filtered off and washed with water to give a pale yellow solid which was dried *in vacuo* (1.18g, 71%).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.85 (s, 1H); *m/z* 412 $(M+H)^+$.

The acids required for the preparation of **Examples 19b-d** were prepared in a similar manner:

Structure	*m/z*	NMR
		^{1}H NMR (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 10.8 (brs, 1H)
		^{1}H NMR (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 10.7 (s, 1H)
		^{1}H NMR (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)

The ester required for the preparation of **Examples 19** and **19a** was prepared as follows:

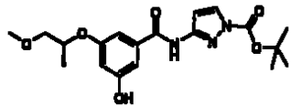
tert-Butyl 3-({3-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



tert-Butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (391 mg, 1 mmol), ethyl-4-boronic acid benzoate (388 mg, 2.0 equiv), copper (II) acetate (363 mg, 2.0 equiv) and triethylamine (0.7 mL; 5.0 equiv) were suspended in dry DCM over freshly activated powdered 4A molecular sieves (ca. 1 g) for 7 hours under an ambient atmosphere. Reaction mixture filtered through diatomaceous earth was washed with DCM (x3). Filtrate concentrated *in vacuo*, taken up in ethyl acetate and washed with 1M hydrochloric acid, saturated sodium hydrogen carbonate, saturated brine and dried ($MgSO_4$). Filtered, filtrate concentrated *in vacuo* and chromatographed (0-50% ethyl acetate/isohexane) to give a brown oil (210 mg, 39%)

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.6 (s, 9H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.2 (s, br, 1H); *m/z* 440 $(M+H)^+$.

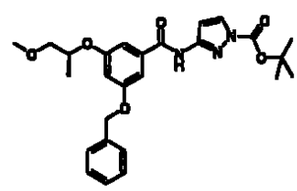
tert-Butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



A solution of *tert*-butyl 3-({3-(benzyloxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (23 g, 47.8 mmol) in THF (140 mL) and ethanol (140 mL) was evacuated and purged with nitrogen (x3). 10% Palladium on carbon (2.3 g; 10% w/w) was added and reaction mixture was evacuated and finally purged with hydrogen gas. Reaction mixture was left to stir at ambient temperature under a hydrogen balloon for 16 hours. Pd/C was filtered through diatomaceous earth and the filtrate concentrated *in vacuo* to give a white foam (18 g, 97%).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.65 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H); *m/z* 392 $(M+H)^+$

tert-Butyl 3-({3-(benzyloxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



To a suspension of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoic acid (20.7 g, 65.6 mmol), HATU (31.2 g, 82.0 mmol) and *tert*-butyl 3-amino-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (15.0 g, 82.0 mmol) in DMF (30 mL) was added DIPEA (28.5 mL, 164 mmol) and reaction mixture stirred for 16 hours at ambient temperature. Water (250 mL) was then added to reaction mixture and extracted into diethyl ether (3x150 mL). Organic layer was washed with saturated brine solution and dried ($MgSO_4$). Filtrate was concentrated *in vacuo*

and residue crystallised on standing. Washed with isohexane to give yellow crystals (23.4 g; 73%).

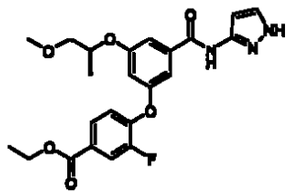
m/z 482 $(M+H)^+$.

The preparation of 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoic acid was described in **Example 3**.

The preparation of *tert*-butyl 3-amino-1*H*-pyrazole-1-carboxylate was described in **Example 14**.

The ester required for the preparation of **Example 19b** was prepared as follows:

Ethyl 3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-[(1*H*-pyrazol-3-ylamino)carbonyl]phenoxy}benzoate



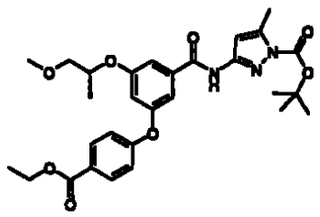
To a suspension of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (587 mg, 1.5 mmol), caesium carbonate (488 mg, 1.5 mmol) in DMA (3 mL) was added ethyl 3,4-difluorobenzoate (279 mg, 1.5 mmol). This mixture was heated at 110°C for 16 hours. The reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo* then the residue chromatographed on silica, eluting with 0-70% ethyl acetate in hexane, to give the desired compound as a yellow oil (271 mg, 40%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)

The preparation of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate was described in **Example 19**.

The ester required for the preparation of **Example 19c** was prepared as follows:

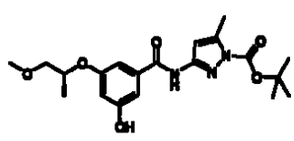
tert-Butyl 3-({3-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



Freshly activated 4Å molecular sieves (1.5 g) were added to a solution of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (1.0 g, 2.47 mmol), (4-ethoxycarbonylphenyl)boronic acid (718 mg, 3.7 mmol), copper (II) acetate (672 mg, 3.7 mmol) and triethylamine (1.7 mL, 12.3 mmol) in DCM (40 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 2 days then filtered through diatomaceous earth and the DCM removed *in vacuo*. The residual oil was partitioned between ethyl acetate (35 mL) and 1N hydrochloric acid (35 mL), the ethyl acetate layer separated, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (35 mL), brine (35 mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to a residue which was chromatographed on silica, eluting with 40 – 60% ethyl acetate in hexane, to give the desired compound as an orange oil (80mg, 6%). ^1H NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.6 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.4 (s, 1H)

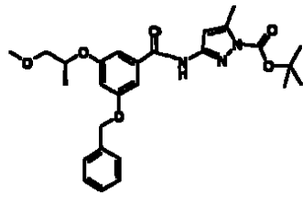
tert-Butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate was prepared in an analogous fashion to *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate, described in **Example 19**, starting from 3-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-5-{[phenylmethyl]oxy}benzoic and *tert*-butyl 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate.

tert-Butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55(s, 9H), 3.2 –3.3 (s, 3H obscured by water peak), 3.2 –3.3 (s, 3H obscured by water peak), 3.4 - 3.5 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 11.05 (brs, 1H); *m/z* 406 $(M+H)^+$.

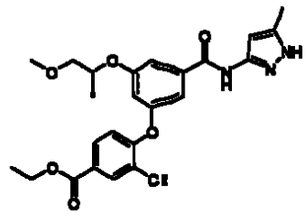
tert-Butyl 3-({3-(benzyloxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy–1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate



^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 – 7.5 (m, 5H), 11.15 (brs, 1H); *m/z* 496 $(M+H)^+$.

The ester required for the preparation of **Example 19d** was prepared as follows:

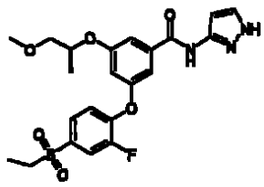
Ethyl 3-chloro-4-(3-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-5-{[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]carbonyl}phenoxy)benzoate



Ethyl 3-chloro-4-fluorobenzoate (242 mg, 1.2 mmol) was added to a suspension of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (405 mg, 1 mmol) and potassium carbonate (1 mmol) in butyronitrile (5 mL). This mixture was placed in a microwave and heated at 190°C for 2.5 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate and water then extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The organics were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude mixture (420mg, 86%) was used in the next step without further purification.

The preparation of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate was described in **Example 19c**. The preparation of ethyl 3-chloro-4-fluorobenzoate is described in the literature (*Journal of Fluorine Chemistry*, **1991**, *53*(2), 301-305).

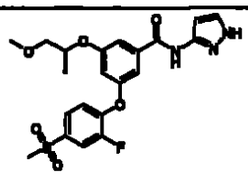
Example 20 : 3-[4-(Ethylsulfonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-1*H*-pyrazol-3-ylbenzamide

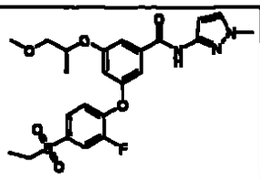
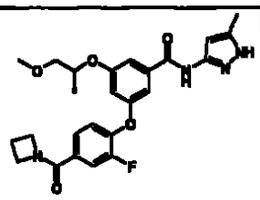


A suspension of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (391 mg, 1 mmol), cesium carbonate (325 mg, 1 mmol) and 3,4-difluorophenyl ethyl sulfone (206 mg, 1 mmol) in DMA (3 mL) was heated to 120°C for 4 hours. Water (20 mL) was added to the reaction mixture and then was extracted into ethyl acetate (3x30 mL) and washed with brine. Organic phase was dried ($MgSO_4$), concentrated *in vacuo* and residue chromatographed (50-100% ethyl acetate/isohexane) to give a white solid (120 mg, 25%).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.1 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 10.8 (s, br 1H). *m/z* 477 $(M+H)^+$

The following examples were prepared in an analogous fashion.

Example	Structure	*m/z*	NMR
20a		463 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 10.8 (s, br 1H)

20b		492 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.11 (t, 3H), 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.35 (assumed q, 2H, hidden under H_2O), 3.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7 .88 (s, br, 1H)
20c		483 $(M+H)^+$ 481 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.05 (s, br, 2H), 4.35 (s, br, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7 .15 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7 .6 (app d, 1H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)

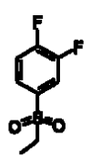
The preparation of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate used in the preparation of **Examples 20 and 20a** was described in **Example 19.**

The preparation of 3-hydroxy-5-[(1S)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide used in the preparation of **Example 20b** was described in **Example 3**

The preparation of *tert*-butyl 3-({3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoyl}amino)-5-methyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate used in the preparation of **Example 20c** was described in **Example 19.**

3,4-Difluorophenyl ethyl sulfone used in the preparation of **Example 20 and 20b** was prepared as described below.

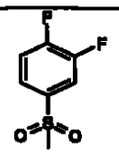
3,4-Difluorophenyl ethyl sulfone



To a solution of 3,4-difluorophenyl ethyl sulfide (1.50 g) in DCM (50 mL) was added 75% m-chloroperbenzoic acid (2.97 g) and the mixture stirred at ambient temperature for 16h. The mixture was washed successively with saturated potassium carbonate (20 mL) and brine (30

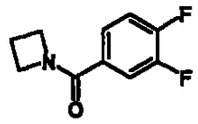
mL) then dried with magnesium sulphate, filtered and reduced *in vacuo*. The resultant clear oil was chromatographed on silica (eluting with 0-50% ethyl acetate in *iso*-hexane) and the faster running product isolated (0.90 g). The required 3,4-difluorophenyl ethyl sulfone was used without further characterisation.

3,4-Difluorophenyl methyl sulfone used in the preparation of **Example 20a** was prepared in an analogous manner from 3,4-difluorophenyl methyl sulfide.

Structure	*m/z*	NMR
		^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 3.05 (s, 3H), 7.2 (q, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H)

The 1-(3,4-difluorobenzoyl)azetidine used in the preparation of **Example 20c** was prepared as described below.

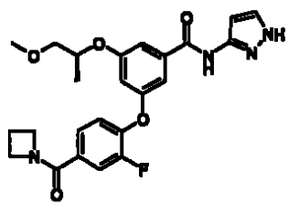
1-(3,4-Difluorobenzoyl)azetidine



Oxalyl chloride (1.05 mL, 12.0 mmol) was added to a solution of 3,4-difluorobenzoic acid (1.58 g, 10 mmol) in DCM (50 mL) containing DMF (1 drop). The reaction was stirred at ambient temperature for 16 h then evapourated to dryness. The residue was redissolved in DCM (25 mL) and azetidine hydrochloride (1.12 g, 12.0 mmol) added followed by triethylamine (4.18 mL, 30.0 mmol). The mixture was stirred at ambient temperature for 2 h then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and 1N hydrochloric acid, the organic phase washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate followed by brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The title compound was crystallized from an ethyl acetate / hexane mixture to give a white crystalline solid (1.0 g, 51%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 2.4 (m, 2H), 4.3 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (t, 1H).

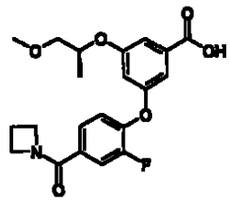
Example 21: 3-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-1*H*-pyrazol-3-ylbenzamide



To a suspension of 3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoic acid (300 mg, 0.75 mmol), HATU (356 mg, 0.938 mmol) and *tert*-butyl 3-amino-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (172 mg, 0.938 mmol) in DMF (2 mL) was added DIPEA (0.326 mL, 1.88 mmol) and reaction mixture stirred for 16 hours at ambient temperature. Water was then added to reaction mixture and extracted into ethyl acetate (3x25 mL). Organic layer washed with saturated sodium hydrogen carbonate and saturated brine solution and dried ($MgSO_4$). Filtrate concentrated *in vacuo* to give an orange oil. This was dissolved in DCM (4 mL) and trifluoroacetic acid (0.445 mL, 8.0 equiv) was added. Reaction mixture stirred at ambient temperature for 8 hours. Saturated sodium carbonate was added to the reaction mixture and the phases separated. Organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give a white foam (26 mg, 7%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (app s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (app d, 1H), 7.5 (app s, 1H), 9.6 (s, br, 1H). *m/z* 469 $(M+H)^+$, 467 $(M-H)^-$

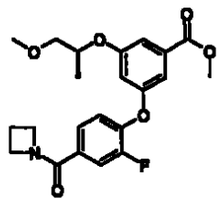
3-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoic acid



To a solution of methyl 3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoate (400 mg, 1 mmol) in THF (6 mL) and water (1 mL) was added 1M solution of sodium hydroxide (3 mL; 5.0equiv) and reaction mixture allowed to stir at room temperature for 3 hours. The THF was removed *in vacuo* and 1M citric acid added until pH 3-4. Ethyl acetate was added and the phases separated. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give a clear oil (305 mg, 79%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.5 (d, 1H); *m/z* 403 $(M+H)^+$.

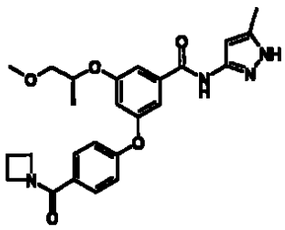
Methyl 3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-fluorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]benzoate



To a solution of methyl 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzoate (480 mg, 2 mmol) in DMA (2 mL) were added potassium carbonate (552 mg, 4 mmol), and a solution of 1-(3,4-difluorobenzoyl)azetidine (394 mg, 2 mmol) in DMA (2 mL). Reaction mixture was heated to 110°C and left to stir for 16 hours. Reaction mixture filtered and water (20 mL) added to reaction mixture. Extracted into ethyl acetate, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and brine. Solution dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to an oil (400 mg, 48%). Residue used without further purification or characterisation.

The preparation of methyl 3-hydroxy-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]benzoate was described in **Example 11**. The preparation of 1-(3,4-difluorobenzoyl)azetidine was described in **Example 20c**.

Example 22: 3-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)phenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide

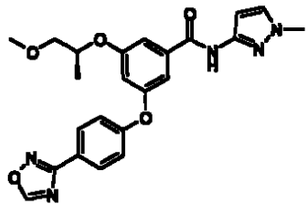


A solution of 3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide (100 mg, 0.2 mmol) and triethylamine (0.139 mL, 1 mmol) in THF (2.5 mL) and ethanol (2.5 mL) was evacuated and purged with nitrogen (x3). 10%

w/w Palladium on carbon (10 mg) was added, the reaction mixture evacuated and purged with hydrogen gas. The reaction mixture was left to stir at ambient temperature under hydrogen for 48 hours. The solid residues were removed by filtration through diatomaceous earth and the mixture partitioned between ethyl acetate and 1M hydrochloric acid solution. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica, eluting with 0-70% methanol in ethyl acetate, to give the product (14 mg).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H obscured by water peak), 3.5 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H). *m/z* 465 $(M+H)^+$, 463 $(M-H)^+$

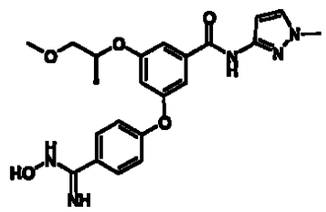
The preparation of 3-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2-chlorophenoxy]-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide was described in **Example 19d.**

Example 23: 3-[(1*S*)-2-Methoxy-1-methylethoxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenoxy]benzamide



3-{4-[(Hydroxyamino)(imino)methyl]phenoxy}-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide was taken up in trimethyl orthoformate (3 mL) and 2 drops of BF_3.etherate added. The resulting solution was heated to 55°C in a CEM explorer microwave for 80 mins. The volatiles were removed under reduced pressure and the resulting oil chromatographed on silica, eluting with 0-100% ethyl acetate in iso-hexane, to give the desired compound as a white foam (295 mg)
^{1}H NMR δ(d_6-DMSO) δ 1.23 (d, 3H), 3.40 - 3.58 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.71 m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 9.65 (s, 1H), 10.82 (s, 1H); *m/z* 450 $(M+H)^+$.

3-{4-[(Hydroxyamino)(imino)methyl]phenoxy}-5-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethoxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide



Hydroxylamine (50% w/w solution, 1 mL) was added to a solution of 3-(4-cyanophenoxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide (300 mg, 0.74 mmol) in ethanol (3 mL) and the reaction mixture allowed to stir at room temperature for 18 hours. The volatiles were removed *in vacuo* to give the desired compound as a colourless foam (325 mg).

m/z = 440 $(M+H)^+$

The preparation of 3-(4-cyanophenoxy)-5-[(1*S*)-2-methoxy-(1-methylethyl)oxy]-*N*- (1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide was described in **Example 6.**

BIOLOGICAL

Tests:

The biological effects of the compounds of formula (I) may be tested in the following way:

(1) Enzymatic activity

Enzymatic activity of recombinant human pancreatic GLK may be measured by incubating GLK, ATP and glucose. The rate of product (ie G-6-P) formation may be determined by coupling the assay to a G-6-P dehydrogenase, NADP/NADPH system and measuring the linear increase with time of optical density at 340nm (Matschinsky et al 1993). Activation of GLK by compounds can be assessed using this assay in the presence or absence of GLKRP as described in Brocklehurst et al (Diabetes 2004, 53, 535-541).

Production of recombinant GLK and GLKRP

Human GLK and GLKRP cDNA was obtained by PCR from human pancreatic and hepatic mRNA respectively, using established techniques described in Sambrook J, Fritsch EF

& Maniatis T, 1989. PCR primers were designed according to the GLK and GLKRP cDNA sequences shown in Tanizawa et al 1991 and Bonthron, D.T. *et al* 1994 (later corrected in Warner, J.P. 1995).

Cloning in Bluescript II vectors

GLK and GLKRP cDNA was cloned in E. coli using pBluescript II, (Short et al 1998) a recombinant cloning vector system similar to that employed by Yanisch-Perron C *et al* (1985), comprising a colEI-based replicon bearing a polylinker DNA fragment containing multiple unique restriction sites, flanked by bacteriophage T3 and T7 promoter sequences; a filamentous phage origin of replication and an ampicillin drug resistance marker gene.

Transformations

E. Coli transformations were generally carried out by electroporation. 400 mL cultures of strains DH5a or BL21(DE3) were grown in L-broth to an OD 600 of 0.5 and harvested by centrifugation at 2,000g. The cells were washed twice in ice-cold deionised water, resuspended in 1mL 10% glycerol and stored in aliquots at -70^{0}C. Ligation mixes were desalted using Millipore V series™ membranes (0.0025mm) pore size). 40mL of cells were incubated with 1mL of ligation mix or plasmid DNA on ice for 10 minutes in 0.2cm electroporation cuvettes, and then pulsed using a Gene Pulser™ apparatus (BioRad) at 0.5kVcm^{-1}, 250mF. Transformants were selected on L-agar supplemented with tetracyline at 10mg/mL or ampicillin at 100mg/mL.

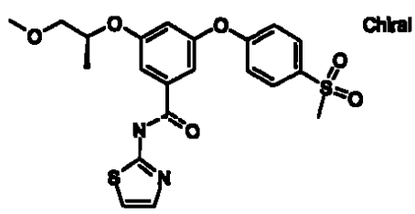
Expression

GLK was expressed from the vector pTB375NBSE in E.coli BL21 cells, producing a recombinant protein containing a 6-His tag immediately adjacent to the N-terminal methionine. Alternatively, another suitable vector is pET21(+)DNA, Novagen, Cat number 697703. The 6-His tag was used to allow purification of the recombinant protein on a column packed with nickel-nitrilotriacetic acid agarose purchased from Qiagen (cat no 30250).

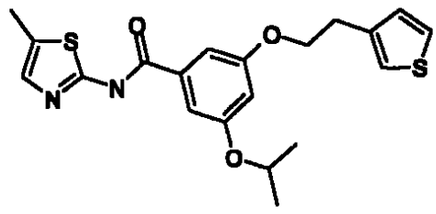
GLKRP was expressed from the vector pFLAG CTC (IBI Kodak) in E.coli BL21 cells, producing a recombinant protein containing a C-terminal FLAG tag. The protein was purified initially by DEAE Sepharose ion exchange followed by utilisation of the FLAG tag for final purification on an M2 anti-FLAG immunoaffinity column purchased from Sigma-Aldrich (cat no. A1205).

(2) Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)

Oral glucose tolerance tests were done on conscious Zucker obese fa/fa rats (age 12-13 weeks or older) fed a high fat diet (45 % kcal fat) for at least two weeks prior to experimentation. The animals were fasted for 2 hours before use for experiments. A test compound or a vehicle was given orally 120 minutes before oral administration of a glucose solution at a dose of 2 g/kg body weight. Blood glucose levels were measured using a Accucheck glucometer from tail bled samples taken at different time points before and after administration of glucose (time course of 60 minutes). A time curve of the blood glucose levels was generated and the area-under-the-curve (AUC) for 120 minutes was calculated (the time of glucose administration being time zero). Percent inhibition was determined using the AUC in the vehicle-control group as zero percent inhibition.



Example 11b



Example II107

Compounds of the invention generally have an activating activity for glucokinase with an EC_{50} of less than about 500nM. For example, Example 11b has an EC_{50} of 30nM.

Example 11b and Example II107 in WO 03/015774 have broadly similar EC_{50} values. However Example 11b has superior oral exposure and exhibits 29% OGTT activity at 10 mg/kg but Example II107 in WO 03/015774 is not active at 10 mg/kg.

REFERENCES

1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. and Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition 13, 463-96

2 DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes 37, 667-87

3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. and Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine 328, 697-702

4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. and Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology 58, 171-86

5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. and Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation 98, 1755-61

6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. and Barbetti, F. (2002) Diabetes 51, 1240-6

6a Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C., Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M., and Hattersley, A.T.; Diabetes 52: 2433-2440

7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. and Herold, K. C. (1998) New England Journal of Medicine 338, 226-30

8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. and Dohm, G. L. (1995) Hormone & Metabolic Research 27, 19-22

9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. and Connelly, S. (2001) Diabetes 50, 2287-95

10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes 50, 622-9

11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. and Valera, A. (1996) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93, 7225-30

12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. and Guinovart, J. J. (1999) Journal of Biological Chemistry 274, 31833-8

13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes Care 24, 1882-7

14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2002) Journal of Neurochemistry 80, 45-53

15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. and Levin, B. E. (2000) Diabetes 49, 693-700

16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2000) Journal of Neurochemistry 74, 1848-57

17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. and Mobbs, C. V. (1999) Diabetes 48, 1763-1772

18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. and Pipeleers, D. G. (2001) Diabetes 50, 1-11

19 Levin, B. E. (2001) International Journal of Obesity 25, supp 5, S68-S72

20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. and Blazquez, E. (1996) Journal of Neurochemistry 66, 920-7

21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. and Yang, X. J. (2001) American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism 281, E649-54

22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. and Routh, V. H. (1999) American Journal of Physiology 276, R1223-31

23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. and Ashford, M. L. (1997) Nature 390, 521-5

24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. and Ashford, M. L. (2000) Nature Neuroscience 3, 757-8

25 Levin, B. E. and Dunn-Meynell, A. A. (1997) Brain Research 776, 146-53

26 Levin, B. E., Govek, E. K. and Dunn-Meynell, A. A. (1998) Brain Research 808, 317-9

27 Levin, B. E., Brown, K. L. and Dunn-Meynell, A. A. (1996) Brain Research 739, 293-300

28 Rowe, I. C., Boden, P. R. and Ashford, M. L. (1996) Journal of Physiology 497, 365-77

29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. and Shiraishi, T. (1985) Life Sciences 37, 2475-82

30 Kurata, K., Fujimoto, K. and Sakata, T. (1989) Metabolism: Clinical & Experimental 38, 46-51

31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. and Fukagawa, K. (1986) Physiology & Behavior 37, 615-20

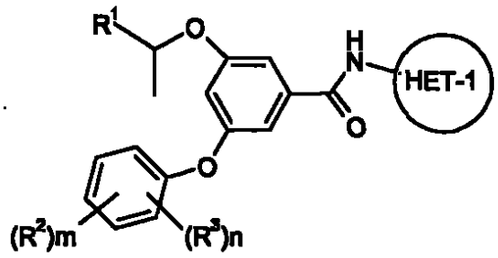
32 Jetton T.L., Liang Y., Pettepher C.C., Zimmerman E.C., Cox F.G., Horvath K., Matschinsky F.M., and Magnuson M.A., J. Biol. Chem., Feb 1994; 269: 3641 - 3654 .

33 Reimann F. and Gribble F. M., Diabetes 2002 51: 2757-2763

34 Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T., Korbutt G. S., Rajotte R. V., Bryer-Ash M., Boylan M. O., Wolfe M. M., Kieffer T. J., *Science*, Vol 290, Issue 5498, 1959-1962 , 8 December 2000

Claims:

1. A compound of Formula (I):



(I)

wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ and HET-2;

HET-1 is a 5- or 6-membered, C-linked heteroaryl ring containing a nitrogen atom in the 2-position and optionally 1 or 2 further ring heteroatoms independently selected from O, N and S; which ring is optionally substituted on an available carbon atom, or on a ring nitrogen atom provided it is not thereby quaternised, with 1 or 2 substituents independently selected from R^6;

HET-2 is a 4-, 5- or 6-membered, C- or N-linked heterocyclyl ring containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- , and wherein a sulphur atom in the heterocyclic ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group, which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^7;

R^3 is selected from halo, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methyl, methoxy and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2;

R^5 is hydrogen or (1-4C)alkyl;

or R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3;

R^6 is independently selected from (1-4C)alkyl, halo, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylS(O)p(1-4C)alkyl, amino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino(1-4C)alkyl and HET-4;

R^7 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-3 is an N-linked, 4, 5 or 6- membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 or 2 further heteroatoms (in addition to the linking N atom) independently selected from O, N and S, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an N-linked, 7 membered, saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further heteroatom (in addition to the linking N atom) independently selected from O, S and N, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)- group and wherein a sulphur atom in the ring may optionally be oxidised to an S(O) or $S(O)_2$ group; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 or 2 substituents independently selected from R^8; or

HET-3 is an 6-10 membered bicyclic saturated or partially unsaturated heterocyclyl ring, optionally containing 1 further nitrogen atom (in addition to the linking N atom), wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-; which ring is optionally substituted on an available carbon or nitrogen atom by 1 substituent selected from hydroxy and R^3;

R^8 is selected from $-OR^5$, (1-4C)alkyl, -C(O)(1-4C)alkyl, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alkylamino, di(1-4C)alkylamino, HET-3 (wherein said ring is unsubstituted), (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl and $-S(O)pR^5$;

HET-4 is a 5- or 6-membered, C-or N- linked unsubstituted heteroaryl ring containing 1, 2 or 3 ring heteroatoms independently selected from O, N and S;

p is (independently at each occurrence) 0, 1 or 2;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

provided that when m is 0, then n is 1 or 2;

or a salt, pro-drug or solvate thereof.

2. A compound of the formula (I) as claimed in Claim 1 or a salt, pro-drug or solvate thereof with the proviso that compounds exemplified in WO2004/076420, which would otherwise fall within the scope of this invention, are excluded.

3. A compound of the formula (I) as claimed in Claim 1 or Claim 2 or a salt, pro-drug or solvate thereof wherein R^1 has the (S) configuration.

4. A compound of the formula (I) as claimed in Claim 1, Claim 2, or Claim 3 or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein HET-1 is a 5-membered ring.

5. A compound of the formula (I) as claimed in any one of Claims 1 to 4 or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$ and $-SO_2NR^4R^5$ and R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring system as defined by HET-3.

6. A compound of the formula (I) as claimed in any one of Claims 1 to 5, or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein HET-3 is a 4- to 6-membered ring.

7. A compound of the formula (I) as claimed in Claim 1, Claim 2 or Claim 3, or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein R^2 is selected from $-C(O)NR^4R^5$ and $-SO_2NR^4R^5$ and R^4 is selected from (1-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2.

8. A compound of the formula (I) as claimed in Claim 1, Claim 2 or Claim 3, or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein R^2 is $-SO_2R^4$ and R^4 is selected from (1-4C)alkyl [substituted by 1 or 2 substituents independently selected from HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cycloalkyl (optionally substituted with 1 group selected from R^7) and HET-2.

9. A compound of the formula (I) as claimed in Claim 1, Claim 2 or Claim 3, or a salt, pro-drug or solvate thereof, wherein R^2 is HET-2.

10. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 to 9, or a salt, pro-drug or solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

11. A compound according to any one of Claims 1 to 9 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof for use as a medicament.

12. A compound according to any one of Claims 1 to 9 for use in the preparation of a medicament for treatment of a disease mediated through GLK.

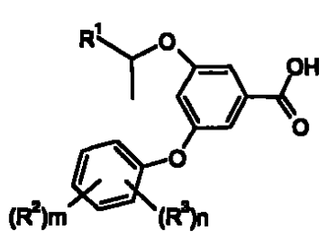
13. A compound according to any one of Claims 1 to 9 for use in the preparation of a medicament for treatment of type 2 diabetes.

14. A method of treating GLK mediated diseases by administering an effective amount of a compound of Formula (I) as claimed in any one of Claims 1 to 9 or salt, solvate or pro-drug thereof, to a mammal in need of such treatment.

15. The method of Claim 14 wherein the GLK mediated disease is type 2 diabetes.

16. A process for the preparation of a compound of Formula (I) as claimed in any one of Claims 1 to 9, which comprises (wherein variables are as defined in Claim 1 unless otherwise stated):

(a) reaction of an acid of Formula (III) or activated derivative thereof with a compound of Formula (IV),



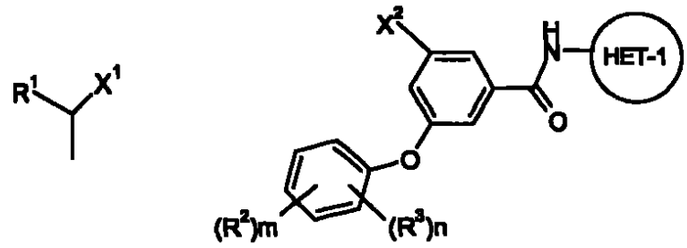
(III)



(IV);

or

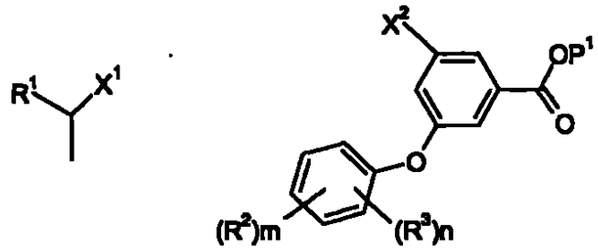
(b) reaction of a compound of Formula (V) with a compound of Formula (VI),



(V) (VI)

wherein X^1 is a leaving group and X^2 is a hydroxyl group or X^1 is a hydroxyl group and X^2 is a leaving group;

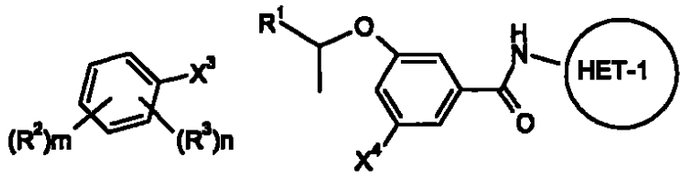
[or by reaction with the intermediate ester Formula (VII), wherein P^1 is a protecting group followed by ester hydrolysis and amide formation];



(V) (VII)

or

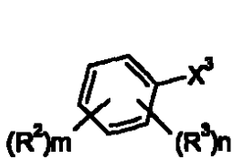
(c) reaction of a compound of Formula (VIII) with a compound of Formula (IX)



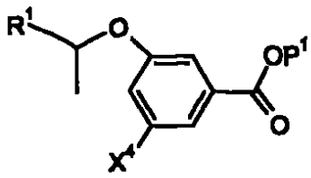
(VIII) (IX)

wherein X^3 is a leaving group or an organometallic reagent and X^4 is a hydroxyl group or X^3 is a hydroxyl group and X^4 is a leaving group or an organometallic reagent;

[or by reaction or (VIII) with the intermediate ester Formula (X), followed by ester hydrolysis and amide formation];



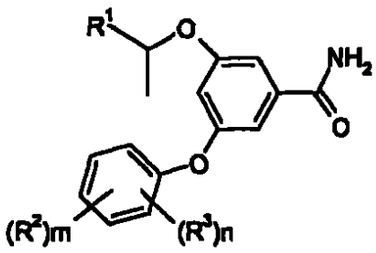
(VIII)



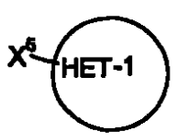
(X)

or

(d) reaction of a compound of Formula (XI) with a compound of Formula (XII),



(XI)



(XII);

wherein X^5 is a leaving group;

and thereafter, if necessary:

i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);

ii) removing any protecting groups; and/or

iii) forming a salt, pro-drug or solvate.

17. A compound as exemplified herein, or a salt, pro-drug or solvate thereof.

142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2005/000545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D277/46 C07D417/12 C07D231/40 C07D403/12 C07D487/08
A61K31/415 A61K31/426 A61K31/427 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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/015774 A (ASTRAZENECA) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application page 1 - page 2; claims; examples	1-17
Y	WO 03/000267 A (ASTRAZENECA) 3 January 2003 (2003-01-03) cited in the application page 1 - page 2; claims; examples	1-17
P,Y	WO 2004/076420 A (SANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 10 September 2004 (2004-09-10) examples	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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
19 July 2005	26/07/2005

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

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

147

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/000545

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

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

1. [X] Claims Nos.: 14-15(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14 and 15 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/GB2005/000545

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03015774	A	27-02-2003	BR	0212008 A	28-09-2004
			CA	2457410 A1	27-02-2003
			CN	1568185 A	19-01-2005
			EP	1420784 A1	26-05-2004
			EP	1529530 A1	11-05-2005
			WO	03015774 A1	27-02-2003
			HU	0401213 A2	28-12-2004
			MX	PA04001500 A	14-05-2004
			US	2005080106 A1	14-04-2005
WO 2003000267	A	03-01-2003	BR	0210711 A	20-07-2004
			CA	2451249 A1	03-01-2003
			CN	1520296 A	11-08-2004
			EP	1404335 A1	07-04-2004
			WO	03000267 A1	03-01-2003
			JP	2005500312 T	06-01-2005
			MX	PA03012004 A	26-03-2004
			US	2004214868 A1	28-10-2004
			ZA	200309979 A	23-03-2005
WO 2004076420	A	10-09-2004	WO	2004076420 A1	10-09-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

142

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de septiembre de 2005 (01.09.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2005/080359 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 277/46, 417/12, 231/40, 403/12, 487/08, A61K 31/415, 31/426, 31/427, A61P 3/10

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2005/000545

(22) Fecha de Presentación Internacional: 15 de febrero de 2005 (15.02.2005)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0403593.7 18 de febrero de 2004 (18.02.2004) GB
0413388.4 18 de junio de 2004 (18.06.2004) GB
0423039.7 16 de octubre de 2004 (16.10.2004) GB

(71) Solicitante *(para todos los países destinatarios con excepción de MG, US)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante *(para MG únicamente)*: ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores, e
(75) Inventores/Solicitantes *(para US únicamente)*: JOHNSTONE, Craig [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). MCK-ERRECHER, Darren [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PIKE, Kurt, Gordon [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property; SE-151 85 Södertälje (SE)

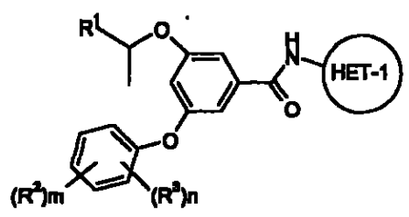
(81) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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 informe internacional de búsqueda*
— *antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de modificaciones*

[Continúa en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE BENZAMIDA Y SU USO COMO AGENTES ACTIVADORES DE GLUCOCINASA



(I)

(57) Extracto: Se describen compuestos de Fórmula (I): en donde: R^1 es metoximetilo; R^2 se selecciona de $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2; HET-1 es un anillo heteroarilo, enlazado a C, sustituido de manera opcional, de 5 ó 6 miembros; HET-2 es un anillo heterocíclico, sustituido opcionalmente, enlazado a N o C, de 4, 5 ó 6 miembros; R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano; R^4 se selecciona de, por ejemplo, hidrógeno, (1-4C)alquilo sustituido de manera opcional y HET-2; R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterocíclico como se define por HET-3; HET-3 es, por ejemplo, un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, enlazado a N, sustituido de manera opcional; p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2; m es 0 ó 1; n es 0, 1 ó 2; siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2; o su sal, profármaco o solvato. Se describen asimismo su uso como activadores de GLK, composiciones farmacéuticas que los contienen, y procesos para su preparación.

WO 2005/080359 A1

WO 2005/080359 A1

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

DERIVADOS DE BENZAMIDA Y SU USO COMO AGENTES ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos de benzoil amino heterociclilo, que son útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por glucocinasa (GLK o GK), que lleva a un umbral de glucosa disminuido para secreción de insulina. Adicionalmente se prevé que los compuestos disminuyen la glucosa sanguínea aumentando la absorción de glucosa hepática. Tales compuestos pueden tener utilidad en el tratamiento de diabetes tipo 2 y obesidad. La invención se relaciona asimismo con composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por GLK usando dichos compuestos.

En la célula β pancreática y las células hepatoparenquimatosas el principal transportador de glucosa de la membrana plasmática es GLUT2. Bajo concentraciones de glucosa fisiológicas la tasa a la cual GLUT2 transporta glucosa a través de membrana no es limitante respecto a la tasa general de absorción de glucosa en estas células. La tasa de absorción de glucosa está limitada por la tasa de fosforilación de glucosa con respecto a glucosa-6-fosfato (G-6-P) que se cataliza por glucocinasa (GLK) [1]. La GLK tiene una elevada Km (6-10mM) para la glucosa y no se inhibe por concentraciones fisiológicas de G-6-P [1]. La expresión de GLK se limita a unos cuantos tejidos y tipos de células, muy notablemente células β pancreáticas y células hepáticas (hepatocitos) [1]. En estas células la actividad GLK es limitante de la tasa de utilización de glucosa y, en consecuencia, regula la magnitud de secreción de insulina inducida por la glucosa y síntesis de glucógeno hepático. Estos procesos son críticos en el mantenimiento de la homeostasis de glucosa total en el cuerpo y ambos son disfuncionales en la diabetes [2].

En un sub-tipo de diabetes, Diabetes de la Edad Madura de los Jóvenes Tipo 2 (MODY-2), la diabetes es causada por la pérdida de GLK de mutaciones de función [3, 4]. La hiperglicemia en pacientes MODY-2

resulta de la utilización defectuosa de glucosa en el páncreas y el hígado [5]. La utilización defectuosa de glucosa en el páncreas de pacientes MODY-2 se traduce en un umbral incrementado para la secreción de insulina estimulada por glucosa. Inversamente, mutaciones raras activadoras de GLK reducen este umbral, lo cual se traduce en hiperinsulinismo familiar [6, 6a, 7]. Además de la actividad GLK reducida observada en diabéticos MODY-2, se disminuye asimismo la actividad glucocinasa hepática en diabéticos tipo 2 [8]. De manera importante, la sobreexpresión selectiva hepática o global de GLK previene o revierte el desarrollo del fenotipo diabético en los dos modelos genéticos y dietéticos de la enfermedad [9-12]. Más aún, el tratamiento agudo de diabéticos tipo 2 con fructosa mejora la tolerancia a la glucosa mediante la estimulación de la utilización de glucosa hepática [13]. Se cree que este efecto está mediado por un aumento inducido por fructosa en la actividad GLK citosólica en el hepatocito por el mecanismo descrito a continuación [13].

La actividad GLK hepática se inhibe mediante la asociación con proteína reguladora GLK (GLKRP). El complejo GLK/GLKRP se estabiliza por fructosa-6-fosfato (F6P), que se une a la GLKRP, y se desestabiliza por el desplazamiento de este fosfato de azúcar por fructosa-1-fosfato (F1P). El F1P se genera por fosforilación mediada por fructocinasa de fructosa dietética. En consecuencia, la integridad del complejo GLK/GLKRP y la actividad GLK hepática se regula en una manera dependiente de la nutrición ya que F6P es dominante en el estado pos-absorción, mientras que F1P predomina en el estado pos-prandial. En contraste con el hepatocito, la célula β pancreática expresa GLK en la ausencia de GLKRP. Por lo tanto, la actividad GLK de la célula β se regula extensivamente por la disponibilidad de su sustrato, glucosa. Moléculas pequeñas pueden activar la GLK ya sea directamente o a través de la desestabilización del complejo GLK/GLKRP. Se prevé que la primera clase de compuestos estimula la utilización de glucosa tanto en el hígado como el páncreas, mientras que se anticipa que la última actúa exclusivamente en el hígado. No obstante, se prevé que compuestos con

uno cualquiera de los dos perfiles son terapéuticamente benéficos en tratar diabetes tipo 2, ya que esta enfermedad se caracteriza por una utilización defectuosa de la glucosa en ambos tejidos.

GLK, GLKRP y el canal K_{ATP} se expresan en neuronas del hipotálamo, una región del cerebro que es importante en la regulación del balance de energía y el control de la ingesta de alimentos [14-18]. Se ha demostrado que estas neuronas expresan neuropéptidos orécticos y anorécticos *neuropeptides* [15, 19, 20] y se ha asumido que son las neuronas que detectan la glucosa en el hipotálamo, las cuales o bien se inhiben o bien se excitan por cambios en las concentraciones de glucosa ambiente [17, 19, 21, 22]. La capacidad de estas neuronas de detectar cambios en los niveles de glucosa es defectuosa en una variedad de modelos genéticos y experimentalmente inducidos de obesidad [23-28]. La infusión intracerebroventricular (icv) de análogos de glucosa, que son inhibidores competitivos de glucocinasa, estimulan la ingesta de alimentos en ratas flacas [29, 30]. En contraste, la infusión icv de glucosa suprime la ingestión de alimentos [31]. Por consiguiente, activadores de pequeñas moléculas de GLK pueden disminuir la ingesta de alimentos y el aumento de peso a través de los efectos centrales sobre la GLK. Por lo tanto, los activadores de GLK tener uso terapéutico en tratar desórdenes alimenticios, incluida la obesidad, además de la diabetes. Los efectos hipotalámicos serán aditivos o sinérgicos a los efectos de los mismos compuestos que actúan en el hígado y/o el páncreas normalizando la homeostasis de la glucosa, para el tratamiento de diabetes tipo 2. En consecuencia, el sistema GLK/GLKRP puede describirse como un objetivo potencial "Diabesity" (benéfico en Diabetes y Obesidad).

La GLK se expresa igualmente en células entero-endocrinas específicas, donde se cree que controlan la secreción sensible a la glucosa de los péptidos de incretina GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa) y GLP-1 (Péptido-1 Similar al Glucagón) de células K del intestino y células L respectivamente (32, 33, 34). Por consiguiente, activadores de molécula pequeña de GLK pueden tener efectos benéficos

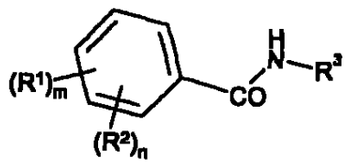
adicionales sobre la secreción insulina, función y supervivencia de la célula β y el peso corporal como consecuencia de estimular la secreción de GIP y GLP-1 de estas dos células entero-endocrinas.

En WO00/58293 y WO01/44216 (Roche), se describe una serie de compuestos de bencilcarbamoilo como activadores de glucocinasa. El mecanismo por el cual tales compuestos activan la GLK se evalúa midiendo el efecto directo de tales compuestos en un análisis en el cual la actividad GLK se asocia con la producción de NADH que, a su vez, se cuantifica ópticamente – ver detalles del análisis *in vitro* descrito más adelante. Los compuestos de la presente invención pueden activar la GLK directamente o pueden activar la GLK inhibiendo la interacción de GLKRP con GLK.

Otros activadores de GLK se han descrito en WO03/095438 (fenilacetamidas sustituidas, Roche), WO03/055482 (derivados de carboxamida y sulfonamida, Novo Nordisk), WO2004/002481 (derivados de arilcarbonilo, Novo Nordisk), y en WO03/080585 (benzoilaminoheterociclos amino-sustituidos, Banyu).

Nuestra Solicitud Internacional Número: WO03/000267 describe un grupo de ácidos benzoil amino piridil carboxílicos, los cuales son activadores de la enzima glucocinasa (GLK).

Nuestra Solicitud Internacional Número: WO03/015774 describe compuestos de la Fórmula (A):



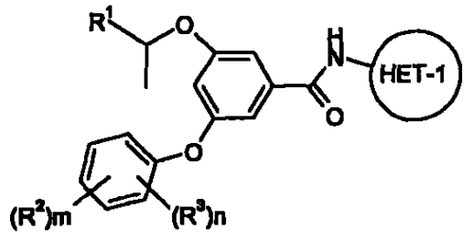
(A)

en donde R^3 es un heterociclo sustituido distinto de un piridilo sustituido con ácido carboxílico.

La Solicitud Internacional WO2004/076420 (Banyu) describe compuestos que son generalmente un subconjunto de los descritos en WO 03/015774, en donde por ejemplo R^1 es éter alquílico (sustituido y R^2 es fenoxi (sustituido).

Sorpresivamente hemos descubierto un pequeño grupo de compuestos, generalmente un subgrupo seleccionado de los descritos en WO 03/015774, los cuales poseen por lo general una potencia superior para la enzima GLK y propiedades físicas más ventajosas, incluidas, por ejemplo, una o más de mayor solubilidad acuosa, permeabilidad más alta, y/o unión a proteína plasmática más baja. En consecuencia, se esperaría que tales compuestos con un balance de estas propiedades exhiban niveles más elevados de fármaco libre en el plasma y eficacia superior *in vivo* luego de la medicación oral determinados, por ejemplo, por actividad en Pruebas de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTTs). Por lo tanto, se esperaría que este grupo de compuestos proporcione una exposición oral superior con una dosis más baja y, con ello, sean particularmente idóneos para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por GLK.

Por consiguiente, de acuerdo con el primer aspecto de la invención se provee un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo enlazado a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno, al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquil$S(O)_p$(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo y HET-4;

R^7 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)_pR^5$;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante) seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo -CH2 puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 heteroátomo adicional (además del átomo N enlazante) seleccionado independientemente de O, S y N, en donde un grupo -CH2 puede reemplazarse de manera opcional por un grupo -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante) en donde un grupo - CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R^3;

R^8 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, HET-3 (en donde dicho anillo no es sustituido), (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de Fórmula (I), o su sal, profármaco o solvato como se define más arriba en el texto, con la condición de que se excluyan los compuestos ejemplificados en WO2004/076420, los cuales, de lo contrario, caerían dentro del ámbito de esta invención.

En otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto, en donde

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de -C(O)-HET-3 y -SO_2-HET-3;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo enlazado a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo -CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional e un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR^5, -SO_2R^5, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y -C(O)NR^5R^5], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo; o

R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino (1-4C)alquilo y HET-4;

R^7 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, $-C(O)$(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante) seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 heteroátomo adicional (además del átomo N enlazante) seleccionados independientemente de O, S y N, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un grupo -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante) en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R^3;

R^8 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, $-C(O)$(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, HET-3 (en donde dicho anillo no es sustituido), (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato;

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I), como se define más arriba en el texto o su sal, profármaco o solvato, en donde:

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante) seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8.

En otro aspecto de la invención, se proveen compuestos de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto, en donde

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de $-C(O)NR^{41}R^{51}$, $-SO_2NR^{41}R^{51}$ y $-S(O)pR^{41}$;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo enlazado a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico

puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^{41} se selecciona de (1-4C)alquilo [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^{51} es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino (1-4C)alquilo y HET-4;

R^7 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, $-C(O)$(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi (1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante), seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de

nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 heteroátomo adicional (además del átomo N enlazante), seleccionado independientemente de O, S y N, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un grupo -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante) en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R^3;

R^8 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, HET-3 (en donde dicho anillo no es sustituido), (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S; p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto, o su sal, profármaco o solvato, en donde:

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$], y HET-2;

HET-3 as un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante) en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible por 1 sustituyente seleccionado de R^3.

En otro aspecto de la invención, se proveen compuestos de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto, en donde

R^1 es metoximetilo;

R^2 es HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$,

-SO_2R^5, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y -$C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino (1-4C)alquil y HET-4;

R^7 se selecciona de -OR^5, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, -$C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y -$S(O)pR^5$;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante), seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo -CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 heteroátomo adicional (además del átomo N enlazante), seleccionado independientemente de O, S y N, en donde un grupo -CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un grupo -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno. o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de

158

nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante) en donde un grupo -CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R^3;

R^8 se selecciona de -OR^5, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, -$C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, HET-3 (en donde dicho anillo no es sustituido), (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y -$S(O)pR^5$;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato;

Se entenderá que cuando R^4 es -$C(O)NR^5R^5$, cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno y (1-4C)alquilo y, en consecuencia, esta definición de R^4 incluye (pero no se limita a) -$CONH_2$, -CONHMe, -$CONMe_2$ y -CONMeEt.

Se entenderá que donde un compuesto de la fórmula (I) contiene más de un anillo HET-2, éstos pueden ser los mismos o diferentes.

Se entenderá que donde un compuesto de la fórmula (I) contiene más de un grupo R^4, éstos pueden ser los mismos o diferentes.

Se entenderá que donde un compuesto de la fórmula (I) contiene más de un grupo R^5, éstos pueden ser los mismos o diferentes.

Se entenderá que donde un compuesto de la fórmula (I) contiene más de un grupo R^8, éstos pueden ser los mismos o diferentes.

Una convención similar se aplica para todos los demás grupos y sustituyentes en un compuesto de Fórmula (I), como se define más arriba en el texto.

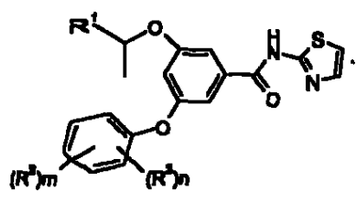
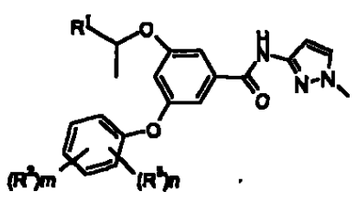
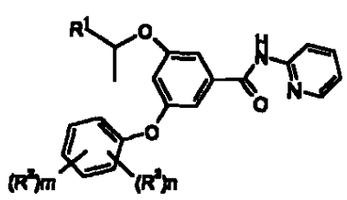
Compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que están dentro del ámbito de la invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables, aunque otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en aislar o purificar compuestos.

En otro aspecto, la invención se refiere a Compuestos de Fórmula (I), como se define más arriba en el texto o a una sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a Compuestos de Fórmula (I) como se define más arriba en el texto o a su profármaco. Ejemplos apropiados de profármacos de Compuestos de Fórmula (I) son ésteres hidrolizables *in vivo* de Compuestos de Fórmula (I). Por lo tanto, en otro aspecto, la invención se refiere a Compuestos de Fórmula (I) como se define más arriba en el texto o a su éster hidrolizable *in vivo*.

En esta especificación el término genérico "alquilo" incluye grupos de cadena recta y cadena ramificada. No obstante, referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos de la versión de cadena recta únicamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como *t*-butilo son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente. Por ejemplo, "(1-4C)alquilo" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos.

Para evitar dudas, la referencia al grupo HET-1 que contiene un nitrógeno en la posición 2, tiene como finalidad referirse a la posición 2 relativa al átomo de nitrógeno de amida a la cual se une el grupo. Por ejemplo, se abarcan las siguientes estructuras (pero no se limitan a):

Ejemplos apropiados de HET-1 como anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, como se define más arriba en el texto, incluyen tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo.

Se entenderá que HET-2 puede ser un anillo saturado, o parcial o completamente insaturado.

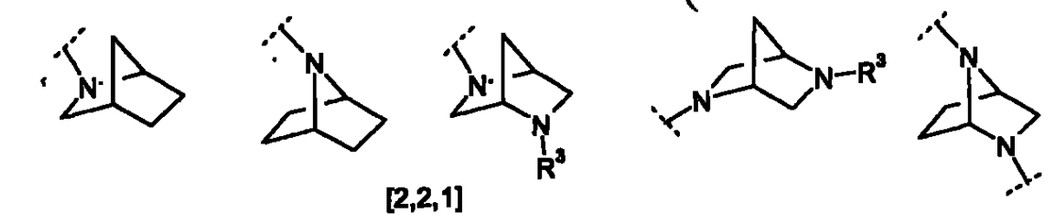
Ejemplos apropiados de HET-2 incluyen azetidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piranilo y 4-piridonilo.

Se entenderá que HET-2 puede enlazarse por cualquier átomo N o C disponible apropiado; en consecuencia, por ejemplo, para HET-2 como "imidazolilo" incluye 1-, 2-, 4- y 5-imidazolilo.

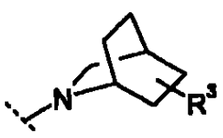
Ejemplos apropiados de HET-3 como anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4-6 miembros, son morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y azetidinilo.

Ejemplos apropiados de HET-3 como anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, 7 miembros, son homopiperazinilo, homo-morfolino, homo-tiomorfolino (y sus versiones en donde el azufre se oxida en un grupo SO o $S(O)_2$) y homo-piperidinilo.

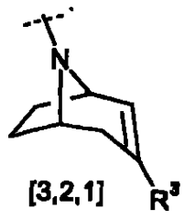
Ejemplos apropiados de HET-3 como un anillo heterocíclico bicíclico de 6-10 miembros son un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, tales como los ilustrados por las estructuras mostradas más adelante (en donde la línea punteada indica el punto de unión al resto de la molécula):



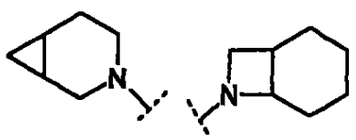
[2,2,1]



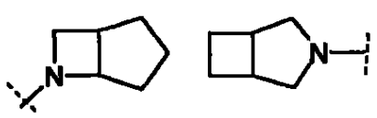
[2,2,2]



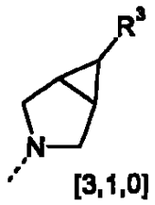
[3,2,1]



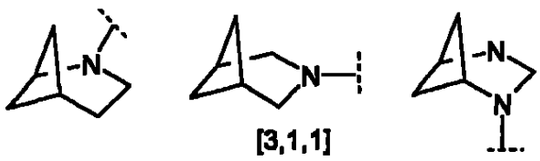
[4,1,0] [4,2,0]



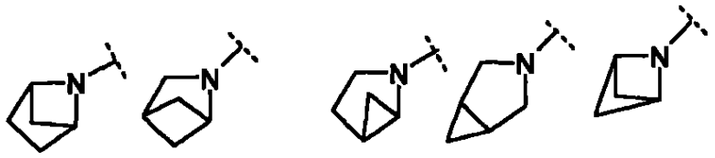
[3,2,0]



[3,1,0]



[3,1,1]



[2,1,1] [3,1,0] [1,1,1]

En particular HET-3 es un sistema [2,2,1] tal como



(7-azabiciclo [2.2.1] hept-7-ilo).

Ejemplos apropiados de HET-4 son furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo y triazolilo.

Se observará que, donde las definiciones de grupos heterocililo HET-1 a HET-4 abarcan anillos heteroarilo pueden sustituirse en nitrógeno, tal sustitución puede no resultar en átomos de nitrógeno cuaternario cargados. Se observará que las definiciones de HET- 1 a HET-4 no tienen como

finalidad incluir cualesquiera enlaces O-O, O-S o S-S. Se observará que las definiciones de HET-1 a HET-4 no pretenden incluir estructuras inestables.

Ejemplos de (1-4C)alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo; ejemplos de (3-6C)cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; ejemplos de halo incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo; ejemplos de hidroxi(1-4C)alquilo incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo y 4-hidroxibutilo; ejemplos de (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo incluyen metoximetilo, etoximetilo, *terc*-butoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, metoxipropilo, 2-metoxipropilo y metoxibutilo; ejemplos de (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo incluyen metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, etilsulfiniletilo, metilsulfinilpropilo, metilsulfinilbutilo, metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, etilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfonilbutilo, metiltiometilo, etiltiometilo, etiltioetilo, metiltiopropilo, y metiltiobutilo; ejemplos de amino(1-4C)alquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-aminoisopropilo y 4-aminobutilo; ejemplos de (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo incluyen (N-metil)aminometilo, (N-etil)aminometilo, 1-((N-metil)amino)etilo, 2-((N-metil)amino)etilo, (N-etil)aminoetilo, (N-metil)aminopropilo, y 4-((N-metil)amino)butilo; ejemplos de di(1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo incluyen dimetilaminometilo, metil(etil)aminometilo, metil(etil)aminoetilo, (N,N-dietil)aminoetilo, (N,N-dimetil)aminopropilo y (N,N-dimetil)aminobutilo; ejemplos de (1-4C)alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino y *terc*-butilamino; ejemplos de di(1-4C)alquilamino incluyen dimetilamino, metil(etil)amino, dietilamino, dipropilamino, di-isopropilamino y dibutilamino; ejemplos de -C(O)(1-4C)alquilo incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo y *terc*-butilcarbonilo.

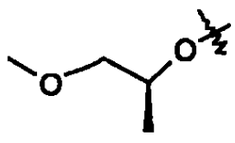
Hay que entender que, en la medida en que algunos de los Compuestos de Fórmula (I) ya definidos, puedan existir en formas

racémicas u ópticamente activas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma rácemica u ópticamente activa que posea la propiedad de estimular GLK directamente o inhibiendo la interacción GLK/GLKRP. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo por síntesis de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Hay que entender asimismo que ciertos compuestos pueden existir en formas tautoméricas y que la invención se refiere igualmente a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención que activan la GLK.

En una incorporación de la invención se proveen Compuestos de Fórmula (I), en una incorporación alternativa se proveen sales farmacéuticamente aceptables de Compuestos de Fórmula (I), en una incorporación alternativa más se proveen ésteres hidrolizables *in vivo* de Compuestos de Fórmula (I), y en una incorporación alternativa más se proveen sales farmacéuticamente aceptables de ésteres hidrolizables *in vivo* de Compuestos de Fórmula (I).

Valores preferidos de cada grupo variable son los siguientes. Tales valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de los valores, definiciones, reivindicaciones, aspectos o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto. En particular, cada uno puede emplearse como una limitación individual a la definición más amplia de fórmula (I). Además, cada uno de los siguientes valores puede utilizarse en combinación con uno o más de los demás valores siguientes para limitar la definición más amplia de fórmula (I).

(1) R^1 es metoximetilo y la configuración es preferiblemente (S), es decir:



(2) R^2 es $-C(O)NR^4R^5$

(3) R^2 es $-SO_2NR^4R^5$

(4) R^2 es $-S(O)_pR^4$

(5) R^2 es HET-2

(6) m es 1 y R^2 está en la posición para relativa al enlace éter

(7) m es 1 y n es 0 ó 1

(8) m es 1 y n es 0

(9) m es 1, n es 0 y R^2 está en la posición para relativa al enlace éter

(10) m es 1, n es 1, R^2 está en la posición para relativa al enlace éter, R^3 está en la posición *orto* relativa al enlace éter

(11) m es 1, n es 1, R^2 está en la posición *para* relativa al enlace éter, R^3 está en la posición *meta* relativa al enlace éter

(12) n es 0

(13) n es 1

(14) n es 2

(15) n es 2 y ambos R^3 son halo

(16) n es 2 y cada R^3 es independientemente halo o metoxi

(17) m es 1, n es 2 y R^2 está en la posición *para* relativa al enlace éter

(18) m es 1, n es 2, R^2 está en la posición para relativa al enlace éter y cada R^3 está en una posición *orto* relativa al enlace éter

(19) m es 1, n es 2, ambos R^3 son halo, R^2 está en la posición para relativa al enlace éter y cada R^3 está en una posición *orto* relativa al enlace éter

(20) R^3 es fluorometilo o difluorometilo

(21) R^3 es halo o trifluorometilo

(22) R^3 es halo

(23) R^3 es cloro o fluoro

(24) R^3 es fluoro

(25) R^3 es metoxi

(26) n es 2 y ambos R^3 son fluoro,

(27) n es 2, ambos R^3 son fluoro y están en las posiciones 3 y 5 (posiciones *meta*) relativas al enlace éter

(28) m es 1, n es 2, R^2 está en la posición *para* relativa al enlace éter, ambos son R^3 son fluoro y están en las posiciones 3 y 5 relativa al enlace éter

(29) p es 0

(30) p es 1

(31) p es 2

(32) HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros

(33) HET-1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros

(34) HET-1 se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6

(35) HET-1 se sustituye con 1 sustituyente seleccionado de R^6

(36) HET-1 es no sustituido

(37) HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolil y triazolilo

(38) HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo

(39) HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo

(40) HET-1 se selecciona de tiazolilo, pirazolilo y oxazolilo

(41) HET-1 se selecciona de tiadiazolilo y oxadiazolilo

(42) HET-1 se selecciona de 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo

(43) HET-1 se selecciona de 1,2,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo

(44) HET-1 es pirazolilo

(45) HET-1 es piridilo o pirazinilo

(46) HET-1 se selecciona de tiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y piridilo;

(47) R^6 se selecciona de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo y HET-4

(48) R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, hidroximetilo, metoximetilo, aminometilo, N-metilaminometilo, dimetilaminometilo

(49) R^6 se selecciona de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, y di(1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo

(50) R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo

(51) R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, hidroximetilo y metoximetilo

(52) R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro y fluoro

(53) R^6 es metilo

(54) R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo y metoximetilo

(55) R^6 se selecciona de metilo, etilo, aminometilo, N-metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo y metoximetilo

(56) R^6 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y metoximetilo

(57) cuando están presentes 2 sustituyentes R^6, los dos se seleccionan de metilo, etilo, bromo, cloro y fluoro; preferiblemente los dos son metilo

(58) R^6 se selecciona de (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino (1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo y HET-4

(59) R^6 es HET-4

(60) HET-4 se selecciona de furilo, pirrolilo y tienilo

(61) HET-4 es furilo

(62) R^4 es hidrógeno

(63) R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$]

(64) R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido por 1 sustituyente seleccionado de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo y $-C(O)NR^5R^5$]

(65) R^4 es (1-4C)alquilo

(66) R^4 es (1-4C)alquilo sustituido por $-OR^5$

(67) R^4 es (1-4C)alquilo sustituido por HET-2

(68) R^4 es (3-6C)cicloalquilo, particularmente ciclopropilo

(69) R^4 es (3-6C)cicloalquilo sustituido por un grupo seleccionado de R^7

(70) R^4 es (3-6C) cicloalquilo sustituido por un grupo seleccionado de-OR^5 y (1-4C)alquilo

(71) R^4 es HET-2

(72) R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, y (1-4C)alquilo sustituido con -OR^5

(73) HET-2 es no sustituido

(74) HET-2 se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, hidroxi y (1-4C)alcoxi

(75) HET-2 es un sistema de anillo completamente saturado

(76) HET-2 es un sistema de anillo completamente insaturado

(77) HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo

(78) HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo

(79) HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo

(80) HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2-oxazolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, y 2-oxoimidazolidinilo

(81) HET-2 se selecciona de morfolino, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2-oxazolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, y 2-oxoimidazolidinilo

(82) HET-2 se selecciona de morfolino, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-

pirrolidonilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, y 2-oxoimidazolidinilo

(83) R^5 es hidrógeno

(84) R^5 es (1-4)alquilo, preferiblemente metilo

(85) R^5 es hidrógeno o metilo

(86) R^7 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, y hidroxi(1-4C)alquilo

(87) R^7 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, y hidroxi(1- 4C)alquilo

(88) R^7 se selecciona de hidroxi, metoxi, -COMe, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$, y hidroximetilo

(89) R^7 se selecciona de (1-4C)alquilo, hidroxi y (1-4C)alcoxi

(90) R^7 se selecciona de metilo, etilo, metoxi y hidroxi

(91) R^7 es metilo

(92) R^8 se selecciona de metilo, hidroxi, metoxi, -COMe, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$, hidroximetilo, hidroxietilo, -NHMe y $-NMe_2$

(93) R^8 se selecciona de morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y azetidinilo

(94) R^8 se selecciona de metilo, -COMe, $-CONH_2$, hidroxietilo y hidroxi

(95) R^8 es metilo

(96) HET-3 es un anillo completamente saturado

(97) HET-3 se selecciona de morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinil y azetidinilo

(98) R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo como se define por HET-3

(99) HET-3 se selecciona de pirrolidinilo y azetidinilo

(100) HET-3 es azetidinilo

(101) HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, como se define más arriba en el texto

(102) HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, como se define más arriba en el texto

(103) HET-3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6 a 10 miembros, como se define más arriba en el texto

(104) HET-3 es 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo

(105) HET-3 se selecciona de morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo

(106) HET-3 se selecciona de piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilo

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proveen los siguientes grupos preferidos de compuestos de la invención. En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de Fórmula (I) en donde:

R^1 es metoximetilo

R^2 se selecciona de $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional a un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por $-OR^5$] y HET-2;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo, de 4-6 miembros, como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino (1-4C)alquil y HET-4;

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante), seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8;

R^8 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo, seleccionados independientemente de O, N y S;

p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de Fórmula (I) en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional a un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por $-OR^5$] y HET-2;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino (1-4C)alquil y HET-4;

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante), seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o

$S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 heteroátomo adicional (además del átomo N enlazante), seleccionado independientemente de O, S y N, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un grupo -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante) en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 sustituyente seleccionado de R^3;

R^8 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2; siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de

O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo enlazado a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional a un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo, de 4-6 miembros como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino (1-4C)alquilo y HET-4;

R^7 se selecciona de -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1- 4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante), seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de

azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8;

R^8 se selecciona de -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, HET-3 (en donde dicho anillo no es sustituido), (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarilo, enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo enlazado a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo

se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-SO_2R^5$, (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilS(O)p(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino (1-4C)alquilo y HET-4;

R^7 se selecciona de -C(O) (1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante), seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 heteroátomo adicional (además del átomo N enlazante) seleccionados independientemente de O, S y N, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un grupo -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O)

o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante), en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 sustituyente seleccionado de R^3;

R^8 se selecciona de -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, HET-3 (en donde dicho anillo no es sustituido), (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;

HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido, enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;

p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o metilo;

HET-2 es un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros como se define más arriba en el texto, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 es un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros como se define más arriba en el texto, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cicloalquilo y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-

dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo; o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cicloalquilo y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C)cicloalquilo y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por $-OR^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de morfolino, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, y 2-oxoimidazolidinilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por $-OR^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; HET-2 se selecciona de morfolino, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, y 2-oxoimidazolidinilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por $-OR^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-oxoimidazolidinilo, y 2,4-dioxoimidazolidinilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolil y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por $-OR^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 es piperidinilo o piperazinilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$;

R^4 es piperidinilo, sustituido de manera opcional con metilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es metilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por $-OR^5$] y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-oxoimidazolidinilo, y 2, 4-dioxoimidazolidinilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por $-OR^5$] y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 es piperidinilo o piperazinilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolil y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o *trifluorometilo*;

R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono o nitrógeno por R^8;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; y R^8 se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alquilo; o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono o nitrógeno por R^8;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; y

R^8 es pirrolidina o piperidina;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

es halo o trifluorometilo;

R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono o nitrógeno por (1-4C)alquilo; y

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo y piridazinilo;

R^2 es $-CONR^4R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo morfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono o nitrógeno por (1-4C)alquilo; y

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R^2 es -$CONR^4R^5$;

R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo piperidinilo, o piperazinilo, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono o nitrógeno por (1-4C)alquilo o por un anillo pirrolidinilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R^2 es -$CONR^4R^5$;

R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo azetidinilo, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono por hidroxi;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, hidroximetilo, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R^2 es -$CONR^4R^5$;

R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 7 miembros HET-3, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono o nitrógeno por metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, hidroximetilo, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;
o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde
R^1 es metoximetilo; m es 1 y n es 0;
HET-1 se selecciona de tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;
R^2 es $-CONR^4R^5$;
R^4 y R^5, junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterocíclico bicíclico de 6-10 miembros HET-3;
R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, hidroximetilo, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde
R^1 es metoximetilo;
m es 1 y n es 0 ó 1;
HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;
R^2 es $-S(O)pR^4$;
p es 1 ó 2;
R^3 es halo o trifluorometilo;
R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y $-C(O)NR^5R^5$];
R^5 es hidrógeno o metilo;
HET-2 es un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros como se define más arriba en el texto, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y R^7 se selecciona de - OR^5 y (1-4C)alquilo;
o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^2 es -S(O)pR^4;

p es 1 ó 2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR^5, -SO_2R^5, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y -C(O)NR^5R^5];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 es un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros como se define más arriba en el texto, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y

R^7 se selecciona de -OR^5 y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es -S(O)pR^4;

p es 1 ó 2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR^5, -SO_2R^5, (3-6C) cicloalquilo y -C(O)NR^5R^5];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 se selecciona de -OR^5 y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es -S(O)pR^4;

p es 1 ó 2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por -OR^5], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 se selecciona de -OR^5 y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es $-S(O)pR^4$;

p es 1 ó 2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo y $-C(O)NR^5R^5$];

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es $-S(O)pR^4$;

p es 1 ó 2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, [sustituido de manera opcional por $-OR^5$], (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es $-S(O)pR^4$;

p es 1 ó 2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R^2 es $-S(O)pR^4$;

p es 1 ó 2;

R^4 es (1-4C)alquilo;

R^6 es metilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, tiadiazolilo y pirazolilo;

R^2 es -S(O)pR^4;

p es 1 ó 2;

R^4 es (3-6C)cicloalquilo;

R^6 es metilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es -S(O)pR^4;

p es 1 ó 2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^4 es (1-4C)alquilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

HET-2 es un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros como se define más arriba en el texto, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y

R^7 se selecciona de -OR^5 y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 se selecciona de -OR^5 y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 se selecciona de $-OR^5$ y (1-4C)alquilo; o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo,

oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 se selecciona de -OR^5 y (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3- oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo;

HET-2 se selecciona de azetidinilo, morfolino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 2-oxazolidinonilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,1-dioxotiomorfolino, 1,3-dioxolanilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piranilo y 4-piridonilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 1 y n es 0 ó 1;

HET-1 se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^2 es HET-2;

R^3 es halo o trifluorometilo;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, aminometilo, N-metilaminometilo, y dimetilaminometilo; HET-2 se selecciona de furilo,

tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,3-triazolilo; y

R^7 es (1-4C)alquilo; o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 0 ó 1 y n es 0, 1 ó 2;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, pirazolilo, N-metilpirazol-3-ilo, N-etilpirazol-3ilo, 5-metilpirazol-3-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-ilo, 4-hidroximetiltiazol-2-ilo, 4-metoximetiltiazol-2-il y 5-bromopiridin-2-ilo;

R^3 se selecciona de cloro, fluoro y trifluorometilo;

R^2 se selecciona de azetidinilcarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, imidazolilmetilaminocarbonilo, N-metilpiperidin-4-ilaminocarbonilo, N-metilpiperazin-4-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, morfolinocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonilo, dimetilaminosulfonilo, morfolinosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N-metilpiperazin-4-ilsulfonilo, metoxietilaminosulfonilo, ciano, etilsulfonilo, metilsulfonilo, metiltio, metilsulfinilo, isopropiltio e isopropilsulfonilo;

o su sal, profármaco o solvato.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba en el texto en donde

R^1 es metoximetilo;

m es 0 ó 1 y n es 0, 1 ó 2;

HET-1 se selecciona de tiazolilo, pirazolilo, N-metilpirazol-3-ilo, N-etilpirazol-3ilo, 5-metilpirazol-3-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-1,3,5-tiadiazol-2-ilo, 4-hidroximetiltiazol-2-ilo, 4-metoximetiltiazol-2-ilo y 5-bromopiridin-2-ilo;

R^3 se selecciona de cloro, fluoro, metoxi y trifluorometilo;

R^2 se selecciona de azetidinilcarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, imidazolilmetilaminocarbonilo, N-metilpiperidin-4-ilaminocarbonilo, N-metilpiperazin-4-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, morfolinocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonilo, dimetilaminosulfonilo, morfolinosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N-metilpiperazin-4-ilsulfonilo, metoxietilaminosulfonilo, ciano, etilsulfonilo, metilsulfonilo, metiltio, metilsulfinilo, isopropiltio e isopropilsulfonilo;
o su sal, profármaco o solvato.

Otros compuestos preferidos de la invención son cada uno de los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente adicional de la invención. En otros aspectos, la presente invención comprende asimismo cualesquiera dos o más compuestos de los Ejemplos.

En un aspecto, compuestos particulares de la invención comprenden uno cualquiera o más de:
3-(4-{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-(4-{[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil] fenoxi}-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-(3-{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-(3-{[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil] fenoxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-{2-cloro-4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(2-cloro-4-{[(1-metiletil)amino]sulfonil}fenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[2-cloro-4-({[2-(metiloxi)etil]amino}sulfonil)fenil]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-({2-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-{4-[((1-metiletil)amino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-(4-cianofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-{[4-(aminocarbonil)fenil]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-{[3-(metiltio)fenil]oxi}benzamida;

3-({4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfinil)fenoxi]benzamida;

3-({4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-(3,5-difluorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)amino] carbonil}fenoxi)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metil-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida; y

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida; y/o se selecciona de

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[4-(etilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[4-(etilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(3-metil-1, 2, 4-tiadiazol-5-il)benzamida;

2-metoxi-4-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il) amino]carbonil}fenoxi)-N-metilbenzamida;

2-metoxi-4-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il) amino]carbonil}fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida;

3-fluoro-4-{[3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1H-pirazol-3-ilamino) carbonil]fenoxi}-N,N-dimetilbenzamida;

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida; y
3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]benzamida;
o su sal, profármaco o solvato.

En otro aspecto, compuestos particulares de la invención comprenden uno cualquiera o más de:
3-(4-{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-{[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-(3-{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-(3-{[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-{[2-cloro-4-({[2-(metiloxi)etil]amino}sulfonil)fenil]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il) benzamida;
3-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}fenoxi)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;
o su sal, profármaco o solvato.

En otro aspecto, compuestos particulares de la invención comprenden uno cualquiera o más de:
3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil] fenoxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-{2-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil] fenil}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

o su sal, profármaco o solvato.

En otro aspecto, compuestos particulares de la invención comprenden uno cualquiera o más de:

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H- pirazol-3-ilbenzamida;

3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

o su sal, profármaco o solvato.

En otro aspecto, compuestos particulares de la invención comprenden uno cualquiera o más de:

2-metoxi-4-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il) amino]carbonil}fenoxi)-N-metilbenzamida;

2-metoxi-4-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[(1-metil-1H-pirazol-3-il) amino]carbonil}fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida;
o su sal, profármaco o solvato.

En otro aspecto, compuestos particulares de la invención comprenden 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]benzamida;
o su sal, profármaco o solvato.

En otro aspecto, compuestos particulares de la invención comprenden uno cualquiera o más de:
3-{2-cloro-4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(2-cloro-4-{[(1-metiletil)amino]sulfonil}fenil)oxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-{4-[((1-metiletil)amino)sulfonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-(4-cianofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-{[4-(aminocarbonil)fenil]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[4-(etilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-{[3-(metiltio)fenil]oxi}benzamida;
3-({4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;
3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfinil)fenoxi]benzamida;

3-({4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(3,5-difluorofenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-(3,5-difluorofenoxi)-N-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida;

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenoxi}-N,N-dimetilbenzamida;

3-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[4-(Etilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida;

3-[4-(etilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

o su sal, profármaco o solvato.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de un profármaco. Un profármaco es un bioprecursor o compuesto farmacéuticamente aceptable que es degradable en el cuerpo para producir un compuesto de la invención (tal como un éster o amida de un compuesto de la invención, particularmente un éster hidrolizable *in vivo*). Varias formas de profármacos se conocen en el arte. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press,1985);

b) A Textbook of Drug Design y Development, edited by Krogsgaard-Larsen;

c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design y Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y

f) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

El contenido de los documentos anteriormente citados se incorpora aquí por referencia.

Ejemplos de profármacos son los siguientes. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención, que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido precursor o alcohol. Ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres de C_1 a C_6 alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C_1 a C_6 alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, C_3 a C_8 cicloalcoxicarboniloxi, ésteres de C_1 a C_6alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C_1-$_6$alcoxicarboniloxietilo.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluidos éstres cíclicos fosforamídicos) y éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se descomponen para producir el grupo(s) hidroxi precursor. Ejemplos de éteres de α-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Un selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxicarbonilo (para producir ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para producir carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

Una sal farmacéuticamente aceptable, apropiada, de compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, ácido por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable, apropiada, de un derivado de benzoxazinona de la invención, que es suficientemente ácido, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de

magnesio o calcio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Una característica adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como ya se definió, su sal, solvato o profármaco, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un compuesto de Fórmula (I), como ya se definió, para uso como un medicamento.

Además, de acuerdo con la invención se provee un compuesto de Fórmula (I) para uso en la preparación de un medicamento para tratamiento de una enfermedad mediada por GLK, en particular diabetes tipo 2.

El compuesto se formula adecuadamente como una composición farmacéutica para uso en esta forma.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un método de tratar enfermedades mediadas por GLK, especialmente diabetes, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o profármaco, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

Enfermedades específicas que pueden tratarse por un compuesto o composición de la invención incluyen: disminución de glucosa sanguínea en Diabetes Mellitus tipo 2 con un serio riesgo de hipoglicemia (y potencial para tratar tipo 1), dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome X metabólico, tolerancia anormal a la glucosa.

Como ya se discutió, el sistema GLK/GLKRP puede describirse como un potencial objetivo "Diabesity" (benéfico para combatir la Diabetes y en la Obesidad). En consecuencia, de acuerdo con otro aspecto de la invención se provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o profármaco, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento combinado o prevención de diabetes y obesidad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o profármaco, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un método para el tratamiento combinado de obesidad y diabetes administrando una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o profármaco, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un método para el tratamiento de obesidad administrando una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o su sal, solvato o profármaco, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elíxires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa u oleosa para medicación intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para medicación rectal). Se prefieren presentaciones farmacéuticas apropiadas para uso oral.

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el arte. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

Excipientes apropiados, farmacéuticamente aceptables, para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desagregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico;

agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservantes tales como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo, y anti-oxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de tableta pueden ser recubiertas o no recubiertas ya sea para modificar su desagregación y la subsiguiente absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo, o ya sea para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquiera de los dos casos, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el arte.

Composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina duras, en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las cuales el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen por lo general el ingrediente activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo polioxetilen estearato), o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener igualmente uno o más preservantes (tales como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo, anti-oxidantes (tales como ácido

ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartame).

Suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tales como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parfina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener asimismo un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los ya expuestos, y agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden preservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Agentes y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservantes. Agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados más arriba en el texto. De la misma forma pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar igualmente en la forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida una mezcla de de cualquiera de éstos. Agentes emulsificantes apropiados pueden ser, por ejemplo, gomas de ocurrencia natural tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfatados de ocurrencia natural tales como fríjol de soya, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilen sorbitano. Del mismo modo las emulsiones pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y preservantes.

Jarabes y elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilen glicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y pueden contener también un agente emoliente, preservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar asimismo en la forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, la cual puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes humectantes o dispersantes apropiados y agentes de suspensión, que ya han sido mencionados. Una preparación inyectable estéril puede también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo, ya sea como un aerosol que contiene gotículas de sólido o líquido finamente dividido. Pueden utilizarse propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para mayor información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única dependerá necesariamente del anfitrión tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, desde 0.5 mg a 2 g de agente activo combinado con una cantidad conveniente y apropiada de excipientes que puede variar desde alrededor de 5 a alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Presentaciones farmacéuticas unitarias contendrán por lo general alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg de un ingrediente activo. Para mayor información sobre Rutas de Administración y

Regímenes Farmacéuticos se remite al lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para efectos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula (I) variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las enfermedades, la edad y el sexo del paciente o animal y la vía de administración, de acuerdo principios bien conocidos de la medicina.

Cuando se emplea un compuesto de la fórmula (I) con propósitos terapéuticos o profilácticos se administrará generalmente de modo que se reciba una dosis diaria en el rango de, por ejemplo, 0.5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, administrada, si se requiere, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis menores cuando se emplea una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el rango de, por ejemplo, 0.5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De manera similar, para administración por inhalación, se utilizará una dosis en el rango de, por ejemplo, 0.5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. No obstante, se prefiere la administración oral.

La elevación de la actividad GLK descrita aquí puede aplicarse como terapia única o en combinación con una o más sustancias diferentes y/o tratamientos para la indicación que se está tratando. Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en una tableta única o en tabletas separadas. Por ejemplo en el tratamiento de diabetes mellitus, la quimioterapia puede incluir las siguientes categorías principales de tratamiento:

1) Insulina y análogos de insulina;
2) Secretagogos de insulina incluidas sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, glipizida), reguladores de glucosa prandial (por ejemplo repaglinida, nateglinida);
3) Agentes que mejoran la acción de la incretina (por ejemplo inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, y agonistas de GLP-1);

4) Agentes sensibilizantes a la insulina incluidos agonistas PPARgamma (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona), y agentes con actividad combinada PPAR α y γ;
5) Agentes que modulan el balance de glucosa hepática (por ejemplo metformina, inhibidores de fructosa 1,6 bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa);
6) Agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa del intestino (por ejemplo acarbosa);
7) Agentes que evitan la reabsorción de glucosa por el riñón (inhibidores de SGLT);
8) Agentes diseñados para tratar las complicaciones de hiperglucemia prolongada (por ejemplo inhibidores de aldosa reductasa);
9) Agentes anti-obesidad (por ejemplo sibutramina y orlistat);
10) Agentes anti-dislipidemia tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas); agonistas de PPARα (fibratos, por ejemplo gemfibrozil); reductores de ácido biliar (colestiramina); inhibidores de absorción del colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de absorción de ácido biliar (IBATi) y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
11) Agentes antihipertensores tales como, bloqueadores β (por ejemplo atenolol, inderal); inhibidores de ACE (por ejemplo lisinopril); antagonistas de calcio (por ejemplo nifedipina); antagonistas de receptor de angiotensina (por ejemplo candesartán), antagonistas α y agentes diuréticos (por ejemplo furosemida, benztiazida);
12) Moduladores de hemostasis tales como, antitrombóticos, activatores de fibrinólisis y agentes antiplaquetarios; antagonistas de trombina; inhibidores de factor Xa; inhibidores de factor VIIa); agentes antiplaquetarios (por ejemplo aspirina,

clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;

13) Agentes que antagonizan las acciones del glucagón; y

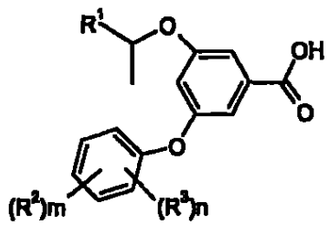
14) Agentes anti-inflamatorios, tales como medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo aspirina) y agentes anti-inflamatorios esteroideos (por ejemplo cortisona).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos individuales producidos como productos finales en los Ejemplos expuestos más adelante y sus sales, solvatos y profármacos.

Un compuesto de la invención, o su sal, puede prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de tales compuestos o compuestos estructuralmente relacionados. Grupos funcionales pueden protegerse y desprotegerse usando métodos convencionales. Para ejemplos de grupos protectores tales como grupos protectores amino y ácido carboxílico (así como medios de formación y desprotección eventual), véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Procesos para la síntesis de Compuestos de Fórmula (I) se proveen como una característica adicional de la invención. Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que comprende un proceso a) a d) (en donde las variables son como se definen más arriba en el texto para Compuestos de Fórmula (I) a menos que se defina lo contrario):

(a) Reacción de un ácido de Fórmula (III) o su derivado activado con un compuesto de Fórmula (IV),



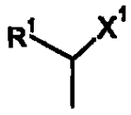
(III)



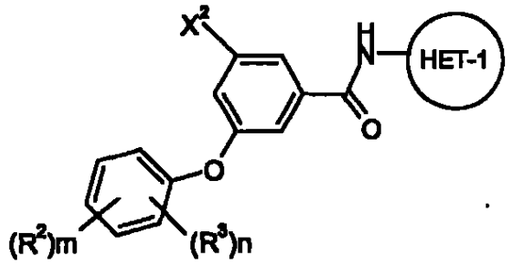
(IV);

o

(b) reacción de un compuesto de Fórmula (V) con un compuesto de Fórmula(VI),



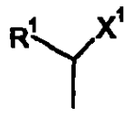
(V)



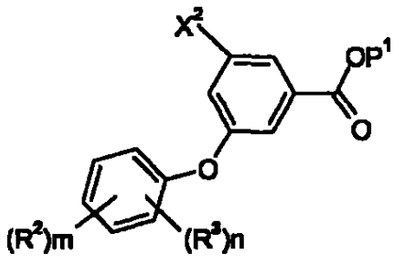
(VI)

en donde X^1 es un grupo saliente y X^2 es un grupo hidroxilo o X^1 es un grupo hidroxilo y X^2 es un grupo saliente;

proceso (b) podría llevarse igualmente usando el éster intermedio de Fórmula (VII), en donde P^1 es un grupo protector como de describe más adelante, seguido por hidrólisis del éster y formación de amida mediante procedimientos descritos en alguna otra parte y bien conocidos por los expertos en el arte;



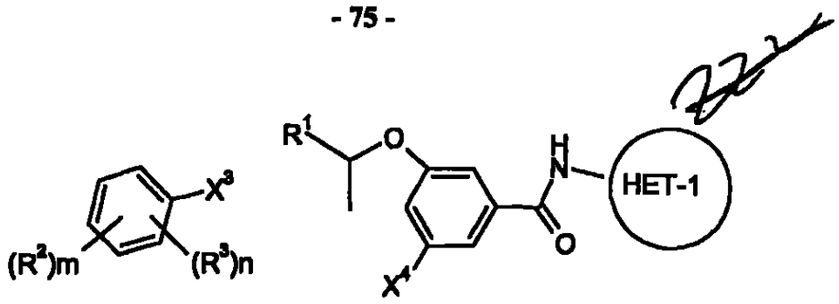
(V)



(VII)

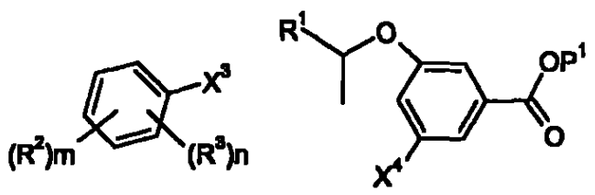
o

(c) reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con un compuesto de Fórmula (IX)



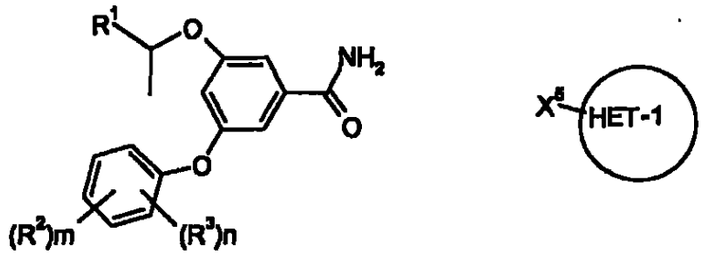
(VIII) (IX)

en donde X^3 es un grupo saliente o un reactivo organometálico y X^4 es un grupo hidroxilo o X^3 es un grupo hidroxilo y X^4 es un grupo saliente o un reactivo organometálico; proceso (c) podría llevarse también a cabo usando el éster intermedio de Fórmula (X), seguido por hidrólisis de éster y formación de amida por procedimientos descritos en alguna otra parte y bien conocidos por los expertos en el arte; o



(VIII) (X)

(d) reacción de un compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII),



(XI) (XII);

en donde X^5 es un grupo saliente;

y, posteriormente, si es necesario:

i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

ii) retirar cualesquiera grupos protectores; y/o

iii) formar su sal, profármaco o solvato.

Números salientes apropiados X^1 a X^5 para los procesos b) a d) son cualquier grupo saliente conocido en el arte para estos tipos de reacciones, por ejemplo halo, alcoxi, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, o p-toulenosulfoniloxi; o un grupo (tal como un grupo hidroxi) que puede convertirse en un grupo saliente (tal como un grupo oxitrifenilfosfonio) *in situ*.

Compuestos de Fórmulas (III) a (XII) se pueden obtener en el comercio, o son conocidos en el arte, o pueden elaborarse por procesos conocidos en el arte, como se muestra, por ejemplo, en los Ejemplos acompañantes. Para mayor información sobre procesos para elaborar tales compuestos, nos referimos a nuestras publicaciones PCT WO 03/000267, WO 03/015774 y WO 03/000262 y sus referencias en ellas. En general, se observará que cualquier enlace aril-O o alquil-O puede formarse por sustitución nucleófila o procesos catalizados por metal, opcionalmente en la presencia de una base apropiada.

Ejemplos de conversiones de un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I), bien conocidas por los expertos en el arte, incluyen interconversiones de grupos funcionales tales como hidrólisis, hidrogenación, hidrogenólisis, oxidación o reducción, y/o funcionalización adicional por reacciones estándar tales como acoplamiento catalizado por amida o metal, o reacciones de desplazamiento nucleófilo;

Condiciones de reacción específicas para las reacciones mencionadas son las siguientes, en donde cuando P^1 es un grupo protector, P^1 es preferiblemente C_{1-4}alquilo, por ejemplo metilo o etilo:

Proceso a) – reacciones de acoplamiento de grupos amino con ácidos carboxílicos para formar una amida son bien conocidos en el arte. Por ejemplo,

(i) usando una reacción de acoplamiento apropiada, tal como una reacción de acoplamiento de carbodiimida realizada con EDAC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato) en la presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente apropiado tal como

diclorometano (DCM), cloroformo o dimetilformamida (DMF) a temperatura de la sala; o

(ii) reacción en la cual el grupo carboxílico se activa en un cloruro ácido mediante reacción con cloruro de oxalilo en la presencia de un disolvente apropiado tal como DCM. El cloruro ácido puede hacerse reaccionar entonces con un compuesto de Fórmula (IV) en la presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente apropiado tal como cloroformo o DCM a una temperatura entre 0°C y 80°C.

Proceso b) - Compuestos de Fórmulas (V) y (VI) pueden hacerse reaccionar juntos en un disolvente apropiado, tal como DMF o tetrahidrofurano (THF), con una base tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, a una temperatura en el rango 0 a 200°C, opcionalmente usando calentamiento con microondas o catálisis de metal tal como acetato de paladio (III), paladio sobre carbón, acetato de cobre (II) o yoduro de cobre (I); alternativamente, Compuestos de Fórmulas (V) y (VI) pueden hacerse reaccionar juntos en un disolvente apropiado, tal como THF o DCM, con una fosfina adecuada tal como trifenilfosfina, y azodicarboxilato tal como dietilazodicarboxilato; proceso b) podría llevarse a cabo también usando un precursor al éster de fórmula (VII) tal como un arilo-nitrilo o derivado de trifluorometilo, seguido por conversión en un ácido carboxílico y formación de amida como se describe previamente;

Proceso c) - Compuestos de Fórmulas (VIII) y (IX) pueden hacerse reaccionar juntos en un disolvente apropiado, tal como DMF o THF, con una base tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, a una temperatura en el rango 0 a 200°C, opcionalmente usando calentamiento con microondas o catálisis de metal tal como acetato de paladio (II), paladio sobre carbón, acetato de cobro (II) o yoduro de cobre (I); proceso c) podría llevarse asimismo a cabo usando un precursor al éster de fórmula (X) tal como un arilo-nitrilo o un derivado de trifluorometilo, seguido por conversión en un ácido carboxílico y formación de amida como se describe previamente;

Proceso d) - reacción de un compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII) puede realizarse en un disolvente polar, tal como DMF o un disolvente no polar tal como THF con una base fuerte, tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio a una temperatura entre 0 y 200°C, opcionalmente usando calentamiento con microondas o catálisis de metal, tal como acetato de paladio (II), paladio sobre carbón, acetato de cobre (II) o yoduro de cobre (I).

Se considera que ciertos intermedios de fórmula (III), (VI), (VII), (IX) y/o (XI) son novedosos y comprenden un aspecto independiente de la invención.

Se considera que ciertos intermedios de fórmula (III), (IX) y/o (XI), en donde R^1 es metoximetilo, son novedosos y comprenden un aspecto independiente de la invención.

Durante el proceso de preparación, puede ser ventajoso utilizar un grupo protector para un grupo funcional en la molécula. Grupos protectores pueden retirarse por cualquier método convencional como se describe en la literatura o conocido por el químico experto, según lo apropiado, para el retiro del grupo protector en cuestión, seleccionándose tales métodos con el fin de efectuar el retiro del grupo protector con alteración mínima de grupos en alguna otra parte en la molécula.

Ejemplos específicos de grupos protectores se consignan más adelante por razones de conveniencia, en los cuales "inferior" significa que el grupo al cual se aplica preferiblemente tienen 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Donde, más adelante, se dan ejemplos específicos de métodos para el retiro de grupos protectores, éstos análogamente no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no específicamente mencionados se encuentra, naturalmente, dentro del ámbito de la invención.

Un grupo protector carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o de un silanol formador de éster (conteniendo preferiblemente dicho alcohol o silanol 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores carboxi incluyen grupos (1-

12C)alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo isopropilo, *t*-butilo); grupos alquilo inferior alcoxi inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo; grupos alquilo inferior aciloxi alifático inferior, (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetili); grupos alquilo inferior alcoxicarboniloxi inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, 1-etoxicarboniloxietilo); grupos alquilo inferior arilo (por ejemplo p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo); grupos alquilo inferior tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos (2-6C)alquenilo (por ejemplo alilo y viniletilo).

Métodos particularmente apropiados para el retiro de grupos protectores carboxilo incluyen por ejemplo hidrólisis catalizada por ácido, metal o enzimas.

Ejemplos de grupos protectores hidroxi incluyen grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanoilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo *t*-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonili); grupos alcoxicarbonilo inferior arilo (por ejemplo benzoiloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo); grupos arilsililo/alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo); grupos alquilo inferior arilo (por ejemplo bencilo); y grupos alquilo inferior triarilo (por ejemplo trifenilmetilo).

Ejemplos de grupos protectores amino incluyen grupos formilo, aralquilo (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, por ejemplo p-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-p-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo *t*-butoxicarbonilo); alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos alcoxicarbonilo inferior arilo (por ejemplo benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo; trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *t*-

butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno); bencilideno y bencilideno sustituido.

Métodos apropiados para retiro de grupos protectores hidroxi y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzimas, o fotolíticamente para grupos tales como o-nitrobenciloxicarbonilo, o con iones de fluoruro para grupos sililo.

Ejemplos de grupos protectores para grupos amida incluyen aralcoximetilo (por ejemplo benciloximetilo y benciloximetilo sustituido); alcoximetilo (por ejemplo metoximetilo y trimetilsililetoximetilo); tri alquilo/arilsililo (por ejemplo trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo); tri alquil/arilsililoximetilo (por ejemplo t-butildimetilsililoximetilo, t-butildifenilsililoximetilo); 4-alcoxifenilo (por ejemplo 4-metoxifenilo); 2,4-di(alcoxi)fenilo (por ejemplo 2,4-dimetoxifenilo); 4-alcoxibencilo (por ejemplo 4-metoxibencilo); 2,4-di(alcoxi) bencilo (por ejemplo 2,4-di(metoxi)bencilo); y alqu-1-enilo (por ejemplo alilo, but-1-enilo y vinilo sustituido por ejemplo 2-fenilvinilo).

Grupos aralcoximetilo pueden introducirse en el grupo amida haciendo reaccionar el último grupo con el cloruro de aralcoximetilo apropiado, y retirarse por hidrogenación catalítica. Grupos alcoximetilo, tri alquilo/arilsililo y trialquilo/sililoximetilo pueden introducirse haciendo reaccionar la amida con el cloruro apropiado y retirando con ácido; o, en el caso de grupos que contienen sililo, iones de flúor. Los grupos alcoxifenilo y alcoxibencilo se introducen convenientemente por arilación o alquilación con un haluro apropiado y se retiran por oxidación con nitrato de amonio cérico. Finalmente, grupos alqu-1-enilo pueden introducirse haciendo reaccionar la amida con el aldehído apropiado y se retiran con ácido.

Los siguientes ejemplos son para efectos de ilustración y no tienen como finalidad limitar el ámbito de esta solicitud. Cada compuesto ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención. En los siguientes Ejemplos no limitantes, a menos que se especifique lo contrario:

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria *in vacuo* y procedimientos de desarrollo se realizaron luego del retiro de sólidos residuales tales como agentes desecantes por filtración;

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura de la sala, es decir en el rango 18-25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;

(iii) los rendimientos se dan para ilustración únicamente y no son necesariamente el máximo obtenible;

(iv) las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (generalmente protónica) (NMR) con una fuerza de campo (para los protones) de 300 o 400 MHz, y técnicas de espectro de masas; los valores de desplazamiento químico de la resonancia magnética protónica se midieron en la escala delta y multiplicidades de pico se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, amplio; q, cuartete, quin, quintete;

(v) Por lo general los intermedios no se caracterizaron completamente y la pureza se evaluó por cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), análisis infra-rojo (IR) o NMR; y

(vi) Los cartuchos Biotage se refieren a cartuchos de sílice pre-empacados (desde 40g hasta 400g), se eluyeron usando una bomba biotage y un sistema colector de fracciones; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

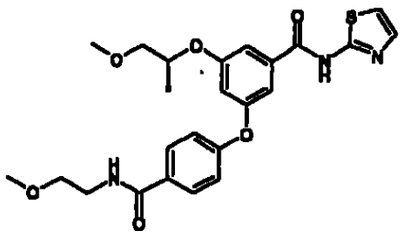
Abreviaturas

DCM	diclorometano;
DEAD	dietilazodicarboxilato;
DIAD	diisopropilazodicarboxilato;
DIPEA	*N,N*-Diisopropiletilamina;
DMSO	sulfóxido de dimetilo;
DMA	dimetilacetamida;
DMF	dimetilformamida;

EDAC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento;
HPMC	hidroxipropilmetilcelulosa;
LCMS	cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas;
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear;
RT	temperatura de la sala;
THF	tetrahidrofurano.

Todos los compuestos se derivaron usando un paquete de computación ACD NAME.

Ejemplo1: 3-(4-{[(2-Metoxietil)amino]carbonil}fenoxi)-5-(2-(1*S*)-metoxi-(1-metiletil)oxi)-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

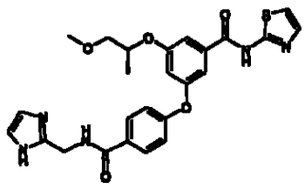
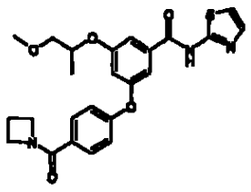
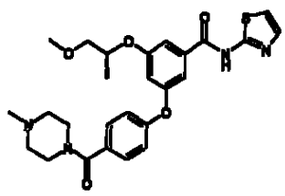


A una suspensión de ácido 4-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoico (107 mg), HATU (122 mg) y 2-metoxietilamina (38 mg) en DMF (2 mL), se agregó DIPEA (0.11 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Agua (30 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en gel de

sílice con acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto deseado (63mg).

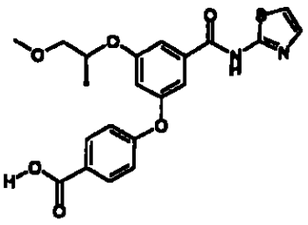
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 6H), 3.4-3.5 (m, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.45 (s, 1H); m/z 486 $(M+H)^+$

De manera similar a la ya descrita, se prepararon también Ejemplos 1a-1c:-

Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
1a		508 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (d, 2H) 7.95 (d, 2H), 8.95 (t, 1H)
1b		468 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 12.6 (s, 1H)
1c		511 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3 4-3.6 (m, 6H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H) 7.65 (d, 2H), 12.6 (s, 1H)

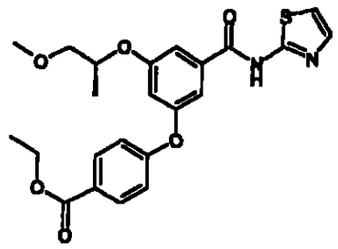
El ácido requerido para **Ejemplo 1** se preparó como se describe a continuación:

Ácido 4-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino) carbonil] fenil}oxi)benzoico



Una solución de etil 4-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoato (334 mg) en THF (10 mL) se agregó a una solución de monohidrato de hidróxido de litio (82 mg) en agua (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y el THF se retiró *in vacuo*. La capa acuosa se acidificó con 1M ácido clorhídrico (1.83 mL), y el precipitado sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el compuesto deseado (268 mg).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 12.75 (s, 1H); m/z 429 $(M+H)^+$

Etil 4-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino) carbonil]fenil}oxi)benzoato

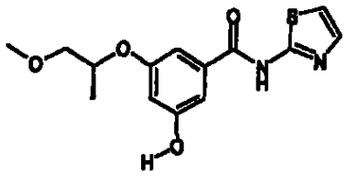


Una solución de 3-hidroxi-5-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (1.0g), ácido 4-etoxicarbonilfenilbórico (1.18 g), acetato de cobre (II) (1.19g), trietilamina (2.25 mL) y mallas moleculares de 4Å recién activadas (4 g) en DCM (50 mL) se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con DCM (2 x 10 mL), el DCM se retiró *in vacuo* y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (75

mL) y 1M ácido clorhídrico (30 mL). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice con 30% acetato de etilo en isohexano como eluyente para producir el compuesto deseado (700 mg).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.05 (d, 2H); m/z 457 $(M+H)^+$

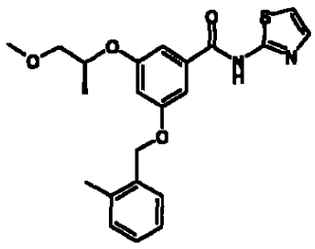
3-Hidroxi-5-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



Una solución de 3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[(2-metilfenil) metil]oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (6.9 g) y tioanisol (10 mL) en ácido trifluoroacético (65 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El ácido trifluoroacético se retiró *in vacuo* y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (75 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso (200 mL). La capa acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en sílice con 50% acetato de etilo en isohexano como eluyente para producir el compuesto deseado (4.6 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (d, 1H); *m/z* 309 $(M+H)^+$

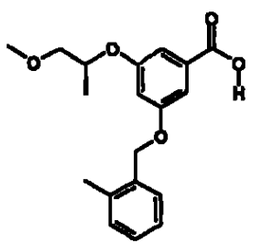
3-{[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[(2-metilfenil)metil]oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



A una solución de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[(2-metilfenil)metil]oxi}benzoico (9.55 g) en DCM (140 mL) se agregó cloruro de oxalilo (2.83 mL), seguido por DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El DCM y el exceso de cloruro de oxalilo se retiraron *in vacuo*, el aceite residual se disolvió en DCM (25 mL) y se agregó a una solución de 2-aminotiazol (2.84g) y trietilamina (7.88 mL) en DCM (75 mL) a 0-5°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. El DCM y el exceso de trietilamina se retiraron *in vacuo*, el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (100 mL) y 1M ácido clorhídrico (100 mL). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó secuencialmente con 1M ácido clorhídrico, solución de bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en alúmina con acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto deseado (11.0 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.4 (d, 1H); *m/z* 413 $(M+H)^+$

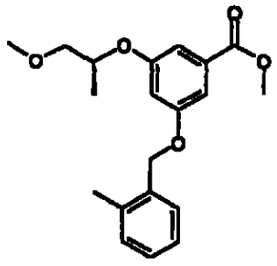
Ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[(2-metilfenil)metil]oxi} benzoico



Una solución de metil 3-[{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[(2-metilfenil)metil]oxi}benzoato (10.65g) en THF (200 mL) y metanol (50

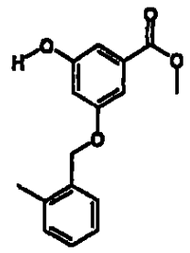
mL) se agregó a una solución de monohidrato de hidróxido de litio (6.0g) en agua (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y el THF y el metanol se retiraron *in vacuo*. La capa acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron para producir el compuesto deseado (9.55 g).
m/z 329 $(M-H)^-$.

Metil 3-[{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[(2-metilfenil) metil] oxi} benzoato



A una suspensión agitada de metil 3-hidroxi-5-{[(2-metilfenil)metil] oxi}benzoato (15.3 g) y trifenilfosfina soportada en polímero (39.2 g) en DCM seco (900 mL) se enfrió en un baño helado y se agregó diisopropil azodicarboxilato (11.88 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C por 30 minutos y se agregó (*R*)-1-metoxi-propan-2-ol gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas y el DCM se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice con 10% acetato de etilo en isohexano como eluyente para producir el compuesto deseado (10.7 g).
^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.4 (d, 1H)

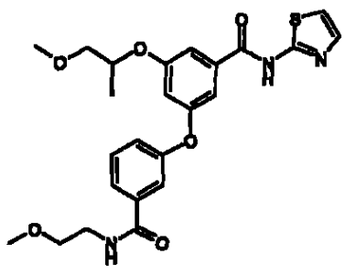
Metil 3-hidroxi-5-{[(2-metilfenil)metil]oxi}benzoato



A una solución de metil 3,5-dihidroxibenzoato (50 g, 0.30 mol) en DMF (500 mL) a 0°C se agregó hidruro de sodio (10.8 g, 0.27 mol) en porciones, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C. La reacción se dejó calentar a 15°C, y se agitó por 20 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó una solución de 2-metilbromuro de bencilo (36 mL, 0.27 mol) en DMF (50 mL) durante 30 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*, el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (500 mL) y agua (250 mL), se separó la capa de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice eluyendo con una gradiente de 0-100% acetato de etilo en isohexano para producir el compuesto deseado (21.9 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 2.39 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.69 (t, 1H), 7.15-7.42 (m, 6H)

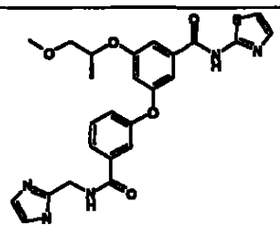
Ejemplo 2: 3-(3-{[(2-Metoxietil)amino]carbonil}fenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



A una suspensión de ácido 3-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoico (107 mg), HATU (122 mg) y 2-metoxietilamine (38 mg) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (0.11 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó agua (30

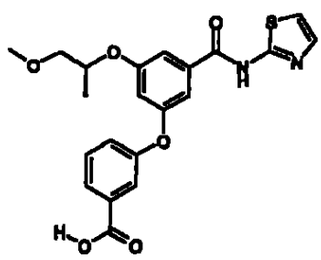
mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en sílice, con acetato de etilo como eluyente, para producir el compuesto deseado (85 mg).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2-7.25 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.7 (d, 1H) 8.55 (t, 1H), 12.6 (s, 1H); *m/z* 486 $(M+H)^+$

En una manera similar, se preparó también el **Ejemplo 2a**:-

Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
2a		508 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6. 85 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 9.0 (t, 1H)

El ácido requerido para **Ejemplo 2** se preparó como se describe a continuación:

Ácido 3-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino) carbonil]fenil}oxi)benzoico

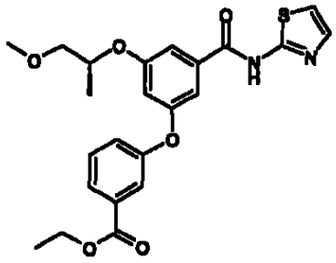


Una solución de etil 3-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoato (319 mg) en THF (10 mL) se agregó a una solución de monohidrato de hidróxido de litio (78 mg) en agua (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y el THF se

retiró *in vacuo*. La capa acuosa se acidificó con 1M ácido clorhídrico (1.75 mL), el precipitado sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el compuesto deseado (283 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.75 (d, 1H); *m/z* 429 $(M+H)^+$

Etil 3-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(1,3-tiazol-2- ilamino) carbonil]feniloxi)benzoato

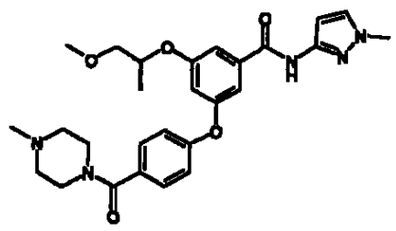


Una solución de 3-hidroxi-5-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (1.0 g), ácido 3-etoxicarbonilfenilbórico (1.18 g), acetato de cobre (II) (1.19 g), trietilamina (2.25 mL) y mallas moleculares de 4Å recién activadas (4g) en DCM (50 mL) se agitaron a temperatura ambiente y bajo atmósfera ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con DCM (2 x 10 mL), el DCM se retiró *in vacuo*, y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (75 mL) y 1M ácido clorhídrico (30 mL). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice (eluyendo con 30% acetato de etilo en isohexano) para producir el éster deseado (680 mg).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 11.6 (s, 1H); *m/z* 457 $(M+H)^+$

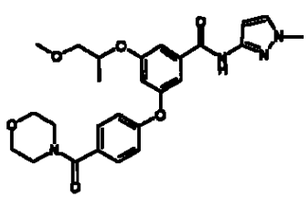
La síntesis de 3-hidroxi-5-1 [(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida se describe más arriba en **Ejemplo1**.

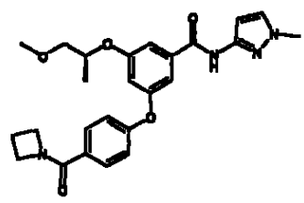
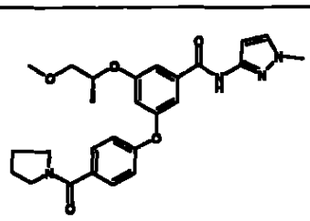
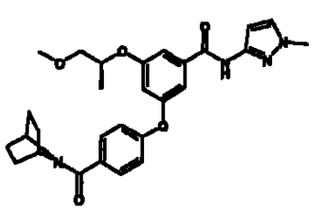
Ejemplo 3: 3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenoxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il) benzamida



A una suspensión de ácido 4-[(3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenil)oxi]benzoico (212 mg), HATU (400 mg) y *N*-metilpiperazina (105 mg) en DMF (10 mL), se agregó DIPEA (0.35 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Se agregó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en sílice eluyendo con una gradiente de 0-50% metanol en acetato de etilo para producir el compuesto deseado (130 mg).
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.32 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.05 (t, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.30 (br s, 1H); *m/z* 508 $(M+H)^+$

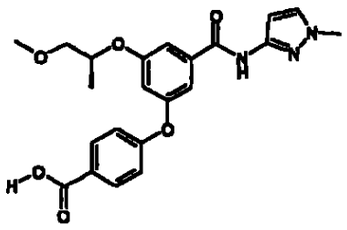
De manera similar a la ya descrita, se prepararon también los **Ejemplos 3a-3d**:-

Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
3a		495 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.31 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.46-3.61 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.78 (m, 2H),

			7.02 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (m, 1H) 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 8. 31 (br s, 1H)
3b		464 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.30 (d, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7. 63 (d, 2H), 8.72 (s, 1H)
3c		479 $(M+H)^+$	H NMR δ ($CDCl_3$): 1.33 (d, 3H), 1.94 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.54 (d, 2H), 8. 38 (brs, 1H)
3d		505 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.32 (d, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.38 (s, 1H)

El ácido requerido para **Ejemplo 3** se preparó como se describe a continuación:

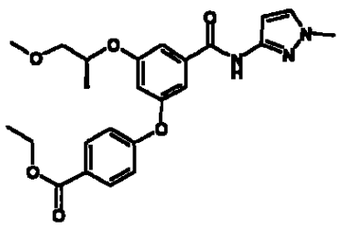
Ácido 4-[(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi])-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il) amino]carbonil}fenil)oxi]benzoico



Una solución de etil 4-[(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi])-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3il)amino]carbonil}fenil)oxi]benzoato (5.45 g) en THF (200 mL) se agregó a una solución de monohidrato de hidróxido de litio (2.52 g) en agua (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 horas y el THF se retiró *in vacuo*. La capa acuosa se acidificó con 1M ácido clorhídrico (60 mL), y el precipitado sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el ácido deseado (5 g).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.22 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.71 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 10.84 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H); *m/z* 426$(M+H)^+$

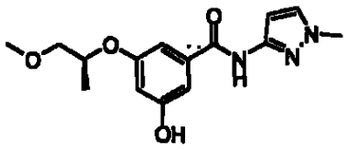
Etil 4-[(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi])-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3il)amino]carbonil}fenil)oxi]benzoato



Una solución de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (10.0 g), ácido 4-etoxicarbonilfenilbórico (9.4 g), acetato de cobre (II) (9 g), trietilamina (23 mL) y mallas moleculares de 4Å recién activadas (36 g) en DCM (500 mL) se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con DCM (2 x 50 mL), el DCM se retiró *in vacuo* y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (500 mL) y 1M ácido clorhídrico (200 mL). La capa de acetato de etilo se

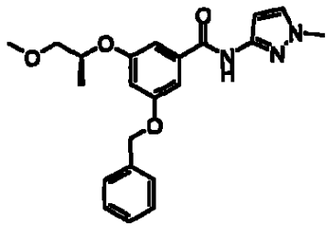
separó, se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice eluyendo con una gradiente de 50-100% acetato de etilo en isohexano para producir el compuesto deseado (5.47 g).
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.01-7.1 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.61 (br s, 1H); *m/z* 454 $(M+H)^+$

3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il) benzamida



A una solución de 3-[(1)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(fenilmetil)oxi]benzamida (7.07 g) en THF (50 mL) y metanol (50 mL) se agregó 10% paladio sobre carbón (727 mg) como una mezcla en THF (1 mL) y metanol (1 mL). La mezcla se puso bajo vacío y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 70 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, y la tierra de diatomeas se lavó con metanol (2 x 100 mL), seguida por evaporación *in vacuo*. Los residuos se disolvieron en acetato de etilo (10 mL), se trataron con isohexano (40 mL), el sólido se extrajo por filtración y se lavó con isohexano (50 mL) para proporcionar el compuesto deseado (5.17 g) el cual se usó sin purificación posterior.
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.22 (d, 3H), 3.28 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 9.63 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H); *m/z* 306 $(M+H)^+$, 304 $(M-H)^-$

3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5- [(fenilmetil) oxi]benzamida

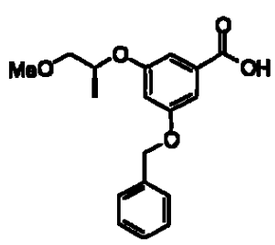


Una solución de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil] oxi}benzoico (8.73 g) en DCM (150 mL) se enfrió a 0°C. Cloruro de oxalilo (4.81 mL) y DMF (0.15 mL) se agregaron lentamente con agitación simultánea. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas, tras lo cual los orgánicos se retiraron *in vacuo*, y los residuos se destilaron a temperatura fija (***were azeotroped***) con tolueno (75 mL). El material crudo se disolvió en DCM (75 mL) y se agregó lentamente a una suspensión agitada de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (3.35 g) y DIPEA (14.4 mL) en DCM (75 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, antes de evaporar los orgánicos *in vacuo* y disolver el residuo en acetato de etilo (150 mL). Los orgánicos se lavaron con 1M ácido clorhídrico acuoso (100 mL) y salmuera (50 mL), y se secó ($MgSO_4$), antes de la evaporación *in vacuo* para producir material crudo.

Éste se cromatografió en una columna SiO_2 Biotage Flash 75 200g (eluyendo con 30 a 90% acetato de etilo en isohexano), y se evaporó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado (7.07 g).

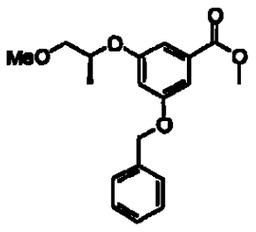
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.28 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32-7.47 (br m, 5H), 7.58 (m, 1H), 10.73 (s, 1H); *m/z* 396 $(M+H)^+$.

Ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil]oxi}benzoico



Una solución de metil 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil] oxi}benzoato (77.4 mmol) en una mezcla de THF (232 mL) y metanol (232 mL) se trató con una solución de 2M hidróxido de sodio (232 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (250 mL) y la mayor parte del disolvente orgánico se retiró *in vacuo*. La suspensión resultante se lavó con éter dietílico (3 x 200 mL) y se descartaron los lavados orgánicos (***"organic washings"***). La solución acuosa resultante se acidificó a pH 4 con 2M solución de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron para producir el compuesto deseado (99% de rendimiento). ^1H NMR δ (d_6-DMSO): 1.20 (d, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.83 (app t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30-7.49 (m, 5H), 12.67 (br s, 1H)

Ácido metil 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil]oxi}benzoico

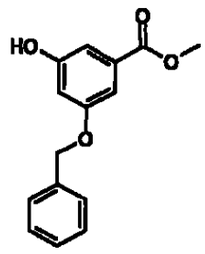


A una solución de metil 3-hidroxi-5-{[fenilmetil]oxi}benzoato (77.4 mmol) en THF se agregó trifenilfosfina en soporte de polímero (51.7g de 3 mmol/g carga, 155 mmol) y (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (102 mmol). La solución agitada se cubrió con argón y se enfrió en un baño helado. Una solución de DIAD (116 mmol) se agregó gota a gota mediante jeringa durante 10 minutos. La solución se agitó por 20 minutos y se filtró, lavando el residuo con THF (500 mL). El filtrado y los lavados se combinaron, y se evaporaron para producir el compuesto deseado, el cual se usó sin purificación posterior.

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30-7.47 (m, 5H).

El espectro ^{1}H NMR contenía también señales consistentes con una pequeña cantidad de bis (1-metiletil)hidrazin-1,2-dicarboxilato.

Metil 3-hidroxi-5-{[fenilmetil]oxi}benzoato



A una solución agitada de metil 3,5-dihidroxibenzoato (5.95 mol) en DMF (6 L) se agregó carbonato de potasio (9 mol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo argón. A ésta se agregó bromuro de bencilo (8.42 mol) lentamente sobre 1 hora, con una ligera exoterma, y la mezcla de reacción se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La reacción se atemperó cuidadosamente con solución de cloruro de amonio (5 L) seguido por agua (35 L). La suspensión acuosa se extrajo con DCM (1 x 3 L y 2 x 5 L). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 L) y se secaron de un día para otro ($MgSO_4$). La solución se evaporó *in vacuo*, y el producto crudo se cromatografió en 3 lotes (columna de destello, 3 x 2 kg sílice, eluyendo con una gradiente conformada por hexano que contenía 10% DCM, a DCM puro, a DCM que contenía 50% acetato de etilo) para eliminar el material de partida. El eluyente crudo se cromatografió aún más en 175 g lotes (Amicon HPLC, 5 kg sílice de fase normal, eluyendo con isohexano que contenía 20% v/v de acetato de etilo) para producir el compuesto deseado (21% de rendimiento).

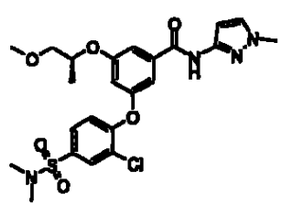
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 3.8 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 9.85 (br s, 1H)

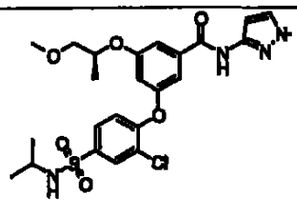
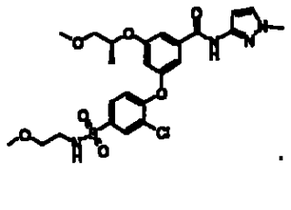
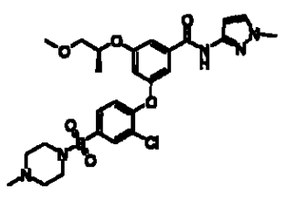
Ejemplo 4: Procedimiento General para Preparación de Sulfonamidas Halogenadas

A una solución de la amina apropiada (1.8 mmol) en DCM (2 mL), se agregó el cloruro de sulfonilo (0.72 mmol) en DCM (2 mL), y la mezcla resultante se agitó por 18 horas. La mezcla se trató con 1M ácido clorhídrico acuoso (4 mL) y los orgánicos se separaron. La evaporación *in vacuo* produjo la fluorosulfonamida cruda, la cual se usó sin purificación posterior.

A una solución de la fluorosulfonamida cruda (7.2 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se agregó 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (0.36 mmol) y carbonato de potasio (1.8 mmol). La mezcla se calentó a 170°C en un 'Smith Creator Microwave' por 100 minutos, antes de filtrar, y los orgánicos resultantes se evaporaron *in vacuo*. Los residuos se cromatografiaron entonces en un cartucho Redisep (12g, SiO_2) usando un sistema de cromatografía Isco Optix, eluyendo con 30 a 100% acetato de etilo en isohexano, y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado.

Ejemplos 4a-4d se sintetizaron usando la preparación genérica descrita más arriba:-

Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
4a		523, 525 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.65 (s, 6H), 3.27 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72-4.81 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 10. 84 (s, 1H)
4b		537, 539 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 0.95 (d, 6H), 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H, oscurecido

		535, 537 $(M-H)^-$	por agua), 3.27 (m, 1H, oscurecido por agua), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.84 (s, 1H)
4c		553, 555 $(M+H)^+$ 551, 553 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)
4d[$]		578, 580 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 2.94 (m, 4H), 3.28 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)

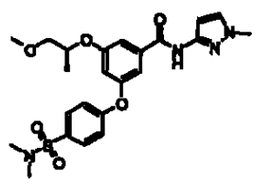
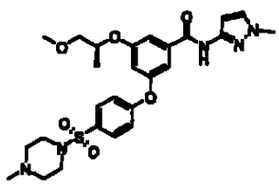
[$]La sulfonamida requerida de este Ejemplo se preparó usando una relación 1:1 de amina: cloruro de sulfonilo, y se aisló por tratamiento con 1M hidróxido de sodio acuoso

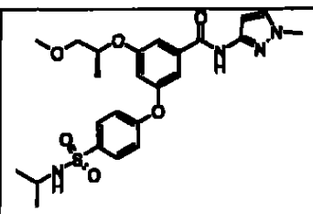
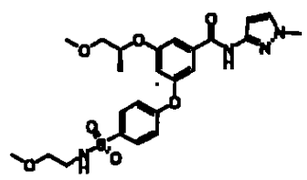
La síntesis de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describe en **Ejemplo 3** más arriba.

Ejemplo 5: Procedimiento General para Preparación de Sulfonamidas

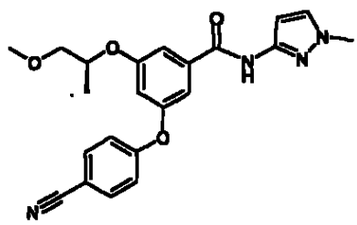
Una solución de la clorosulfonamida requerida de Ejemplo 4 anterior (0.12 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5mL) se trató con 10% paladio sobre carbón (6 mg) y trietilamina (0.1mL). El matraz se puso bajo vacío, y se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió, antes de filtrarse a través de tierra de diatomeas y se lavó con metanol. La evaporación de los orgánicos *in vacuo*, y destilación a temperatura fija (***"azeotroping"***) con éter dietílico (3 x 5 mL), seguido por secamiento *in vacuo*, proporcionó el compuesto deseado.

Ejemplos 5a-5d se sintetizaron usando el procedimiento genérico ya descrito:-

Ejemplo	Estructura	m/z	NMR
5a		489 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.27 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5b		544 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.88 (s, 4H), 3.28 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5c		503 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 0.96 (d, 6H), 1.23 (d, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.55 (m, 1H),

			6.55 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5d		519 $(M+H)^+$ 517 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (s, 3H, oscurecido por agua), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)

Ejemplo 6: 3-(4-Cianofenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



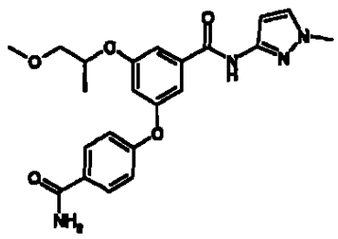
A una solución agitada de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (0.164 mmol) en DMF(1 mL) se agregó una 1M solución de hexametildisilazida de sodio en THF (0.164 mmol). La reacción se agitó a temperatura de la sala por 10 minutos antes de agregar 4-fluorobenzonitrilo (0.164 mmol). La reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala, luego se calentó a 60°C y se agitó durante 4 horas más. La reacción se dejó enfriar a temperatura de la sala, y se trató con 0.2 equivalentes adicionales de 4-fluorobenzonitrilo y hexametildisilazida de sodio, se calentó a 70°C y se agitó a esta temperatura por 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura de la sala, y se trató con 0.2 equivalentes más de hexametildisilazida de sodio, se calentó a 70°C, y se agitó a esta

temperatura de un día para otro. El disolvente se retiró *in vacuo* y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo y agua. La capa de agua se separó y se re-extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en sílice, usando 0-1 % metanol en DCM como el eluyente, para producir el producto deseado (60% de rendimiento).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.35 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.55 (br s, 1H); *m/z* 407 $(M+H)^+$, 405 $(M-H)^-$

La síntesis de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describe en el **Ejemplo 3** anterior.

Ejemplo 7: 3-{[4-(Aminocarbonil)fenil]oxi}-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

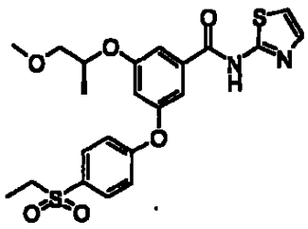


Una suspensión de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (0.25 mmol), azida de sodio (0.28 mmol) y bromuro de zinc (0.25 mmol) en agua (2 mL) se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura de un día para otro. Se agregó isopropanol (2 mL), y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas más. La reacción se enfrió a temperatura de la sala, se evaporó a la mitad del volumen *in vacuo*, y el residuo se repartió en porciones entre acetato de etilo y agua. La capa de agua se separó y se re-extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en sílice con 0-10% metanol en DCM como eluyente para proporcionar material crudo. Este

material se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con 2M hidróxido de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. Este material se disolvió en DCM y se purificó usando una columna de intercambio iónico 'Isolute-NH_2' eluyendo con 10% metanol: DCM para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.30 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.75 (br s, 1H);
m/z 423 $(M-H)^-$

La preparación de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida se describe en **Ejemplo 6.**

Ejemplo 8: 3-[4-(Etilsulfonil)fenoxil-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

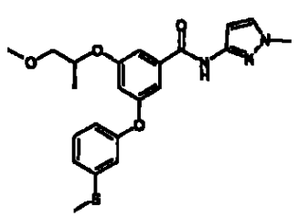
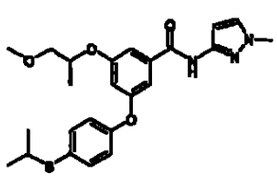


Una solución de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (154 mg), ácido 4-etanosulfonilbencenbórico (203 mg), acetato de cobre (II) (183 mg), trietilamina (0.345 mL) y mallas moleculares de 4Å recién activadas (1 g) en DCM (10 mL), se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera ambiente por 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con DCM (10 mL), el DCM se retiró *in vacuo* y el aceite residual se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La solución orgánica se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, luego se secó ($MgSO_4$) y se evaporó *in vacuo*. El residuo se cromatografió en alúmina con 5% metanol en acetato de etilo como eluyente. Una cromatografía adicional en

sílice con 50% acetato de etilo en isohexano como eluyente produjo el compuesto deseado (54 mg).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.2-1.35 (m, 6H), 3.15 (q, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.85 (d, 2H). *m/z* 477 $(M+H)^+$

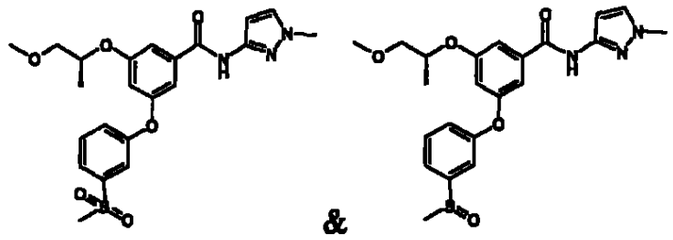
Los siguientes compuestos se prepararon asimismo en una forma análoga a partir de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida:

Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
8a		428 $(M+H)^+$	1H NMR δ (d6-DMSO): 1.22 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 10.81 (bs, 1H)
8b		456 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.11 (m, 9H), 3.26 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (m, 1H), 10. 81 (bs, 1H)

Las síntesis de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida y 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describen en **Ejemplos 1** y **3** respectivamente.

Ejemplo 9a: 3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenoxil]benzamida

Ejemplo 9b: 3-(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-]3-(metilsulfinil)fenoxilbenzamida



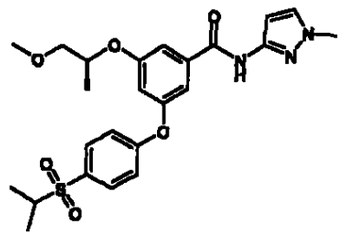
A una solución de 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{[3-(metiltio)fenil]oxi}benzamida (preparada como se describe en el anterior **Ejemplo 8a**, 270 mg) en DCM (5 mL) se agregó ácido *m*-cloroperbenzoico (1.3 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura de la sala por 1 hora. Se agregaron 1.4 equivalentes más de ácido *m*-cloroperbenzoico, y la reacción se agitó a temperatura de la sala por 30 minutos adicionales. La reacción se agregó metabisulfito de sodio acuoso saturado y se agitó por 20 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a una espuma blanca. La mezcla cruda se purificó usando una columna Redisep 20 g eluyendo con 0-5% metanol en DCM para proporcionar la sulfona deseada (117 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.12 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 10.84 (br s, 1H); *m/z* 460 $(M+H)^+$

Una fracción adicional proporcionó el sulfóxido deseado (105 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.12 (d, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.73 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 10.83 (br s, 1H); *m/z* 444 $(M+H)^+$

Ejemplo 10: 3-({4-[(1-Metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



De manera similar a la ya descrita para **Ejemplo 9**, 3-({4-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}oxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se preparó de 3-({4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida. 1H NMR δ (d_6-DMSO): 1.32 (m, 9H), 3.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7. 84 (d, 2H), 8.86 (br s, 1H); *m/z* 488 $(M+H)^+$

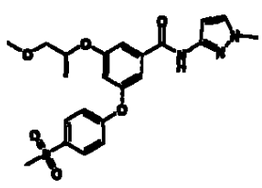
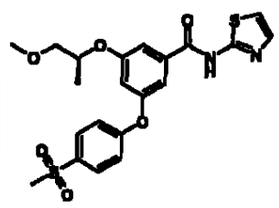
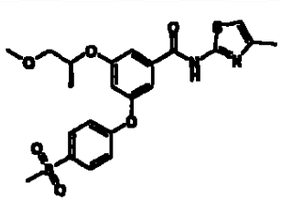
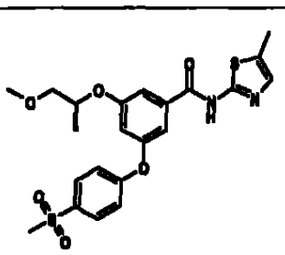
La síntesis de 3-({4-[(1-metiletil)tio]fenil}oxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describe en el anterior **Ejemplo 8b**.

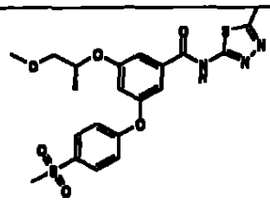
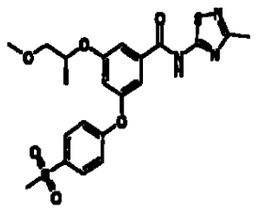
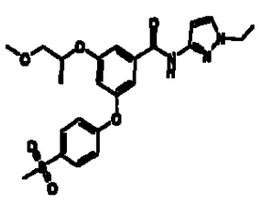
Ejemplo11: Procedimiento General para Síntesis de Amida – Acoplamiento HATU

DIPEA (2.5 equivalentes) se agregó a una suspensión de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico (1 equivalente), HATU (1.25 equivalentes) y amina (1.25 equivalentes) en DMF (20 mL). La suspensión inicial se disolvió en una solución anaranjada oscura. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El DMF se retiró *in vacuo*, y el residuo se destiló bajo temperatura fija con tolueno. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se lavaron secuencialmente con 1M ácido clorhídrico, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La solución se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se evaporó *in vacuo* para producir el producto crudo, el cual se cromatografió (50% acetato de

etilo en isohexano) para producir el compuesto deseado (40-70% de rendimiento).

Ejemplos 11a-11g se prepararon, usando un método análogo al descrito más arriba, del ácido apropiado y aminoheterociclo:

Ejemplo	Estructura	m/z	NMR
11a		460 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
11b		463 $(M+H)^+$ 461 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 12.6 (br s, 1H)
11c		477 $(M+H)^+$ 475 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (2H), 4.75 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.6 (br s, 1H)
11d		477 $(M+H)^+$ 475 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.4 (br s, 1H)
11e		478 $(M+H)^+$ 476 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H),

			3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H)
11f*		478 $(M+H)^+$ 476 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 13.5 (br s, 1H)
11g[5]		474 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.79 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 10.89 (s, 1H)

***Ejemplo 11f** puede cristalizarse al permitir que isohexano se evapore difundiéndose en una solución del compuesto en acetato de etilo, en un sistema cerrado, con la subsiguiente evaporación lenta de la mezcla a temperatura de la sala durante 4 días, mp (punto de fusión) 109-112.

[5]El aminopirazol requerido para el **Ejemplo 11g** se preparó en la siguiente forma:

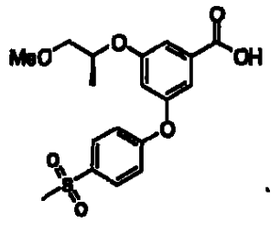
Hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 39 mg, 0.973 mmol), se agregó a 5-nitro-1*H*-pirazol (100 mg, 0.885 mmol) en DMF seco (2 mL) bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó por 5 minutos, luego se agregó yoduro de etilo (0.85 mL, 1.062 mmol) y la reacción se calentó a 80°C por 3 horas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), y la mezcla se extrajo con éter dietílico (40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se purificó por cromatografía en sílice (eluyendo con isohexano que contenía acetato de

etilo, 33% v/v) para producir el pirazol alquilado (80 mg), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.58 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).

A una solución del pirazol alquilado (70 mg, 0.50 mmol) en THF (5 mL) bajo una atmósfera inerta se agregó 10% paladio sobre carbón (15 mg). Se vació el matraz y se volvió a llenar 3 veces con gas hidrógeno, y se agitó vigorosamente a temperatura de la sala por 3 horas. La mezcla de reacción se llenó de nuevo con argón, y se agregó una porción adicional de 10% paladio sobre carbón (50 mg), seguida por un nuevo llenado, como ya se indicó, con una atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó por 16 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas, y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (56 mg) como un aceite incoloro, el cual se usó sin purificación posterior.
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.42 (t, 3H), 3.58 (br. s, 2H), 3.98 (q, 2H), 5.59 (d, 1H), 7.16 (d, 1H)

Los ácidos requeridos para los **Ejemplos 11a-11g** se prepararon como se describe a continuación:

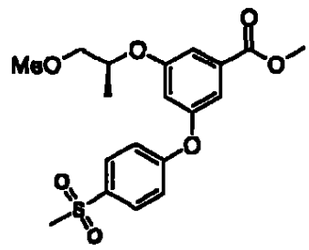
Ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi} benzoico



Una solución de metil 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoato (60.9 mmol) en THF (400 mL) se trató con una solución de 1M hidróxido de sodio (125 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 13 horas a temperatura ambiente. La mayor parte del disolvente orgánico se retiró *in vacuo*, y la solución restante se diluyó con

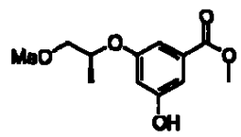
agua (150 mL). La solución acuosa resultante se acidificó a pH 4 con 1M solución de ácido cítrico, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron para producir el compuesto deseado (83% de rendimiento).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H); *m/z* 479 $(M-H)^-$

Metil 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[4-(metilsulfonil) fenil] oxi} benzoato



Una suspensión de metil 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi] benzoato (154 mmol), ácido bórico (1.1 equivalentes), acetato de cobre (II) (1.1 equivalentes), trietilamina (5 equivalentes) y mallas moleculares de 4Å recién activadas (200 g) en DCM (500 ml) se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se filtró, el DCM se retiró *in vacuo* y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo y 1-2M ácido clorhídrico. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice (con 20-60% acetato de etilo en isohexano como eluyente) para producir el éster deseado (58% de rendimiento).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H)

Metil 3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato



Metil 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil]oxi}benzoato (50.0g; 0.152 mmol) se disolvió en una mezcla de THF: etanol (600 mL) y el matraz se vació y se purgó con nitrógeno (3 veces). Se agregó 10% paladio sobre carbón (5.0g) y se volvió a vaciar el matraz y, finalmente, se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 horas hasta la conclusión. La mezcla de reacción se vació y se purgó con nitrógeno (3 veces). El catalizador se extrajo por filtración, y el filtrado se concentró *in vacuo* para producir el compuesto deseado (36.7g).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (s, tH), 9.8 (s, 1H)

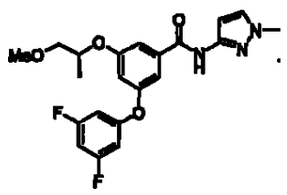
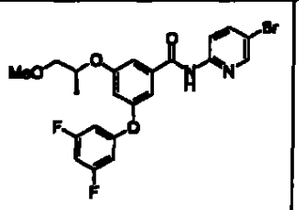
La síntesis de metil 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil]oxi} benzoato se describe más arriba en **Ejemplo 1.**

Ejemplo 12: Procedimiento General para la Síntesis de Amida – Acoplamiento de Cloruro de Oxalilo

A una solución agitada de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{3,5-difluorofenoxi}benzoico (0.285 mmol) en DCM seco (2 mL), se agregó, gota a gota bajo argón, cloruro de oxalilo (2 equivalentes) y DMF (1 gota). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1-2 horas. El disolvente se retiró *in vacuo* y la mezcla cruda se absorbió en piridina (2 mL) y se agregó a la amina apropiada (2.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala, o se calentó si era necesario, y se monitoreó por TLC y/o LCMS. La piridina se retiró *in vacuo*, y se agregaron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con 1M ácido cítrico y solución de salmuera y se secó ($MgSO_4$), se concentró *in vacuo*, y el residuo se cromatografió en sílice

(eluyendo con 30-90% acetato de etilo en isohexano) para producir el producto deseado (típicamente 35-40% de rendimiento).

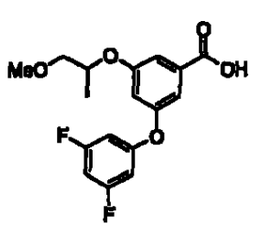
Ejemplos 12a & 12b se prepararon usando la amina apropiada:

12a		419 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente), 3.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H)
12b[5]		493, 495 $(M+H)^+$	1H NMR δ (d_6-DMSO): 1. 23 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.80 (dd, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 11.01 (br s, 1H)

[5]En este ejemplo, el cloruro ácido se absorbió en THF, seguido por adición de piridina y la amina apropiada.

La síntesis de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{3,5-difluorofenoxi}benzoico se describe a continuación:

Ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{3,5-difluorofenoxi}benzoico

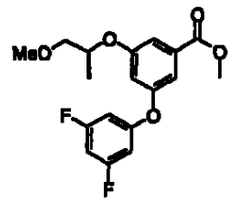


Éste se preparó de metil 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato usando un procedimiento análogo al ya descrito para

la síntesis de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico.

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.21 (d, 3H), 3.26 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente), 3.46 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.96-7.08 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 13.13 (bs, 1H); *m/z* 337(M-H)$^-$

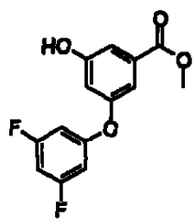
Metil 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzoato



A una solución de metil 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-hidroxibenzoato (15.0 mmol), (*R*)-(-)-1-metoxi-2-propanol (18.75 mmol) y trifenilfosfina (18.0 mmol) en THF anhidro (100 mL) a 0°C se agregó DIAD (18.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro, se concentró *in vacuo*, y el residuo se trituró con una mezcla 1:1 de acetato de etilo: isohexano. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró *in vacuo*, se cromatografió en sílice (usando una Biotage Flash 75 eluyendo con 10-15% acetato de etilo en isohexano) para producir el compuesto del título (75% de rendimiento).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.21 (d, 3H), 3.27 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente), 3.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.81 (dd, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)

Metil 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-hidroxibenzoato

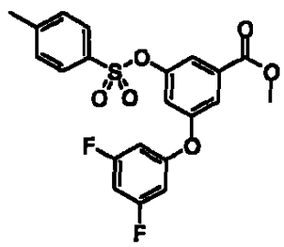


A una solución de metil 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-{[(4-metilfenil) sulfonil]oxi}benzoato (16.3 mmol) en metanol (60 mL) se agregó una

solución al 20% de hidróxido de potasio en metanol (13.75 g). La mezcla se calentó a 50°C por 1 hora, luego se dejó enfriar. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se acidificó inmediatamente con 1M ácido clorhídrico. El metanol se retiró *in vacuo* y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título (92% de rendimiento).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 3.80 (s, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 10.18 (bs, 1H); *m/z* 279 $(M-H)^-$

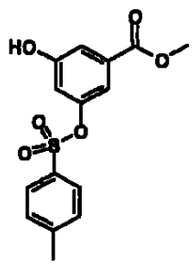
Metil 3-[(3,5-difluorofenil)oxi]-5-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}benzoato



A una solución de metil 3-hidroxi-5-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}benzoato (30 mmol), acetato de cobre (II) (36 mmol), ácido 3,5-difluorofenilbórico (42 mmol) y mallas moleculares de 4Å (30 g) en DCM (300 mL) se agregó trietilamina (150 mmol). La reacción se dejó agitar por 40 horas, luego se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con 1M solución de ácido cítrico, 1M solución de bicarbonato de sodio y salmuera, luego se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió en sílice (Biotage Flash 75) eluyendo con 10-25% acetato de etilo en isohexano para producir el compuesto del título (55% de rendimiento).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 2.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.74 (dd, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.74 (d, 2H); *m/z* 452 $(M+NH_4)^+$, 433 $(M-H)^-$

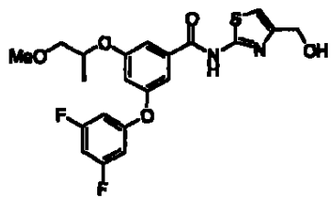
Metil 3-hidroxi-5-{[4-metilfenil)sulfonil]oxi}benzoato



Metil 3,5-dihidroxibenzoato (0.40 g) y 4-toluenosulfonilcloruro (0.45 g) se agitaron vigorosamente en éter dietílico (20 mL) con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente por 62 horas. La capa acuosa se retiró y el residuo se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite incoloro. El producto crudo se disolvió en éter dietílico, se lavó con carbonato de potasio acuoso saturado, luego con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo* para producir un aceite incoloro, que se cristalizó después de reposar para producir el compuesto del título (0.51 g).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.66 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.75 (d, 2H); *m/z* 340 $(M+NH_4)^+$

Ejemplo 13: 3-(3,5-Difluorofenoxi)-*N*-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[2-(1*S*)-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida

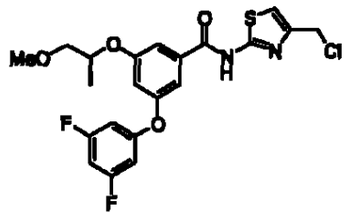


A una solución de 3-(3,5-difluorofenoxi)-*N*-[4-clorometil-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida (0.107 mmol) en THF (1 mL) se agregó 0.5M solución de hidróxido de sodio (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y los orgánicos se retiraron *in vacuo*. El residuo se acidificó con 1M ácido cítrico y se repartió en porciones entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió en sílice eluyendo con

80% acetato de etilo en isohexano para producir el compuesto del título, el cual se precipitó de una solución de éter dietílico concentrado mediante la adición de isohexano para producir una muestra sólida (35% de rendimiento).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 3.28 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente), 3.48 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (s, 1H); *m/z* 451 $(M+H)^+$, 449 $(M-H)^-$

3-(3,5-Difluorofenoxi)-*N*-[4-clorometil-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]benzamida



A una solución agitada de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{3, 5-difluorofenoxi}benzoico (3.06 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron 3 gotas de DMF y cloruro de oxalilo (6.12 mmol; 2.0 equivalentes) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se destilaron bajo temperatura fija con tolueno y se secó de un día para otro a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se agregaron 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-amina (3.36 mmol), trietilamina (3.36 mmol) y dimetilaminopiridina (0.31 mmol). La mezcla resultante se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con 2M ácido clorhídrico y 1M solución de bicarbonato de sodio, se secó ($MgSO_4$), y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (eluyendo con 15-20% acetato de etilo en isohexano) para producir el compuesto deseado (33% de rendimiento).

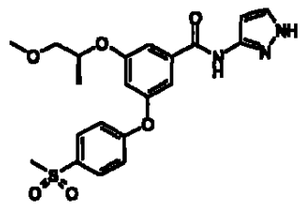
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.24 (d, 3H), 3.28 (s, 3H oscurecido por pico de disolvente), 3.49 (m, 2H), 4.76 (m, 3H), 6.84 (dd, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.04

(m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 12.77 (bs, 1H); *m/z* 469, 471 $(M+H)^+$, 467, 469 $(M-H)^-$

La síntesis de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{3,5-difluorofenoxi}benzoico se describe en el anterior **Ejemplo 12.**

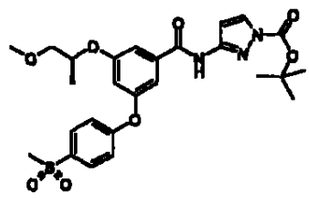
La síntesis de 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-amina se describe en la literatura (*J. Indian Chem. Soc.* **1960**, *37*, 241).

Ejemplo de Referencia 14: 3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-ilbenzamida



Ácido trifluoroacético (0.5 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 3-({3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzoil} amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (180 mg, 0.330 mmol) en DCM seco (3 mL) y la reacción se agitó bajo argón por 3 horas. Una porción adicional de ácido trifluoroacético (0.2 mL) se agregó entonces y la reacción se agitó por 30 minutos, luego se evaporó *in vacuo*. El residuo se absorbió en acetato de etilo (30 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) y el residuo se evaporó, luego se disolvió en DCM y hexano y se evaporó para producir el compuesto del título (145 mg) como una espuma incolora.
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.27 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.60 (m, 2H, parcialmente oscurecido por HOD), 4.78 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 10.86 (s, 1H); *m/z* 444 $(M-H)^-$

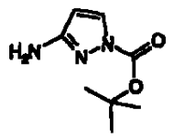
terc-Butil 3-({3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato



HATU (375 mg, 1.17 mmol) se agregó a ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico (300 mg, 0.79 mmol) seguido por la adición de DMF (5 mL), DIPEA (0.35 mL) y *terc*-butil 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato (155 mg, 0.85 mmol). La reacción se agitó bajo argón por 4 horas, el disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL), luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna, eluyendo con 1:1 acetato de etilo:hexanos, proporcionó el compuesto del título (185 mg, 43%) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.37 (d, 3H), 1.63 (s, 9H), 3.09 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.58 (br. s, 1H); *m/z* 544 $(M-H)^-$

<u>*terc*-Butil 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato</u>



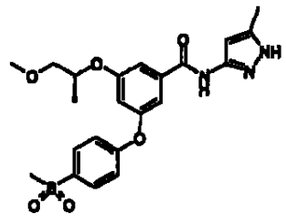
1*H*-Pirazol-3-amina (428 mg, 5.15 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) a 0°C y se trató con hidruro de sodio (206 mg, 5.15 mmol) seguido por agitación durante 30 minutos más. A continuación se agregó lentamente di-*terc*-butil dicarbonato calentado (1.12 g, 5.15 mmol) mediante una jeringa durante 5 minutos, y la reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó por 2 horas más. La reacción se absorbió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó, luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por

cromatografía de columna (eluyendo con 1:1 acetato de etilo:hexanos a acetato de etilo puro) proporcionó el compuesto del título (117 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.62 (s, 9H), 4.00 (br. s, 2H), 5.81 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)

La síntesis de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico se describe en el anterior **Ejemplo 11**.

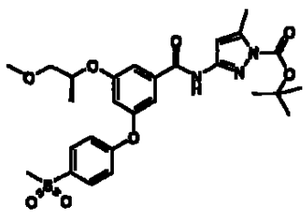
Ejemplo 15: 3-[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida



Ácido trifluoroacético (1.5 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 3-({3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi] benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato (500 mg, 0.330 mmol) en DCM seco (6 mL) y la reacción se agitó bajo argón durante 2 horas. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo se absorbió en acetato de etilo (30 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se evaporó, luego se volvió a evaporar con DCM/hexanos para producir el compuesto del título (350 mg) como una espuma incolora.

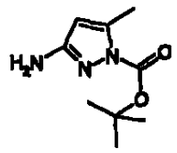
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6): 1.23 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H) (oscurecido por HOD), 3.50 (m, 2H) 4.78 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (s, 1H); 7.45 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 10.71 (br. s, 1H), 12.08 (br. s, 1H); *m/z* 458 $(M-H)^-$

terc-Butil 3-({3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi]benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato



HATU (500 mg, 1.31 mmol) se agregó a ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico (400 mg, 1.05 mmol) seguido por adición de DMF (6 mL), DIPEA (0.47 mL) y *terc*-butil 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato (380 mg, 1.93 mmol). La reacción se agitó bajo argón durante 72 horas, luego se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (30mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL), luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna eluyendo con 1:1 a 2:1 acetato de etilo: hexanos proporcionó el compuesto del título (500 mg, 85%) como una espuma.
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.37 (d, 3H), 1.62 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6. 82 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.52 (brs, 1H); *m/z* 558 $(M-H)^-$

<u>*terc*-Butil 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato</u>



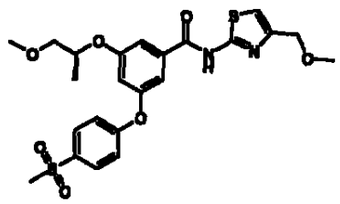
5-Metil-1*H*-pirazol-3-amina (800 mg, 8.25 mmol) se disolvió en DMF (10 mL) a 0°C y se trató con hidruro de sodio (336 mg, 8.25 mmol) seguido por agitación durante 30 minutos más. A continuación se agregó lentamente di-*terc*-butil dicarbonato calentado (1.80 g, 8.25 mmol) mediante jeringa durante 5 minutos y la reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó por 1 hora más. La reacción se absorbió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó, luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna (eluyendo con 1:1 acetato de etilo: hexanos a

100% acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (380 mg, 23%) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.62 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3. 87 (br. s, 2H), 5.60 (s, 1H)

La síntesis de ácido 3-{(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil) fenil]oxi}benzoico se describe en el anterior **Ejemplo 11**.

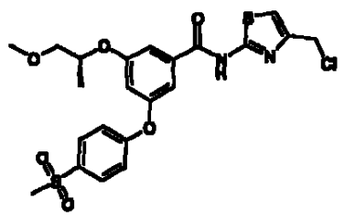
Ejemplo 16: 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi] benzamida



A una solución agitada de *N*-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida (280mg; 0.55 mmol) en metanol (5 mL) se agregó metóxido de sodio (1.1mmol; 2.0 equiv; 25% peso en metanol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó de un día para otro. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se cromatografió (eluyendo con 50-70% acetato de etilo: isohexano) para producir el compuesto del título (71mg; 26%).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.21 (d, 3H), 2.50 (2s, 6H, parcialmente oscurecido por pico de agua), 3.21 (s, 3H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.69 (br s, 1H); *m/z* 507 $(M+H)^+$, 505 $(M-H)^-$

N-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzamida



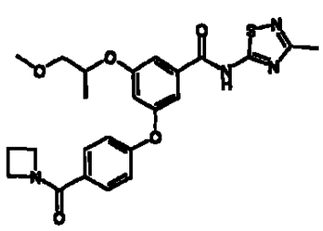
A una solución agitada de ácido 3-(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[4-(metilsulfonil)fenil]oxi}benzoico (1.0 mmol) en DCM (10 mL) se agregó 1 gota de DMF y cloruro de oxalilo (2.0mmol; 2.0 equivalentes) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante dos horas, luego se concentró *in vacuo* y se destiló bajo temperatura fija con DCM.

El residuo se disolvió en DCM y se agregó 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-amina (1.0 mmol) en DCM junto con DIPEA (2.5 mmol) y dimetilaminopiridina (0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó por 13 horas bajo argón a temperatura ambiente, luego se concentró *in vacuo* y se cromatografió (eluyendo con 50-60% acetato de etilo en isohexano) para producir el compuesto del título (53% de rendimiento).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.3 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H) 3.45 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.80 (br s, 1H)

La síntesis de ácido 3-(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[4-(metilsulfonil) fenil]benzoico se describe en el anterior **Ejemplo11**.

Ejemplo 17: 3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida

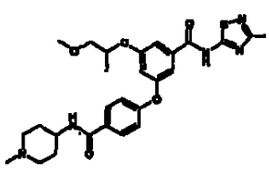
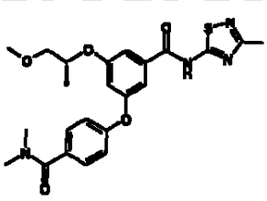


A una suspensión de ácido 4-{3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoico (300 mg),

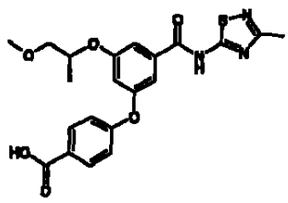
HATU (336 mg) y clorhidrato de azetidina (190 mg) en DMF (5 mL), se agregó DIPEA (0.68 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se agregó agua (75 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron 1M ácido clorhídrico acuoso (25 mL), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL), salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en gel de sílice con acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto deseado (190 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 13.35 (s, 1H); *m/z* 483 $(M+H)^+$

En una manera similar se prepararon también **Ejemplos 17a y 17b**:

Ejemplo	Estructura	m/z	NMR
17a		540 $(M+H)^+$	^{1}H NMRS (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.95-2.0 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.5 (s, 1H) 7.85 (d, 2H), 8.2 (d, 1H)
17b		471 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 2H) y 7.55 (s, 1H)

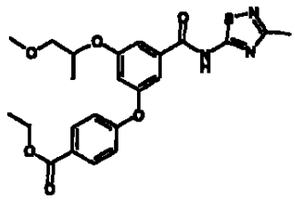
Ácido 4-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoico



Una solución de etil 4-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoato (1.3g) en THF (40 mL) se agregó a una solución de monohidrato de hidróxido de litio (310 mg) en agua (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y el THF se retiró *in vacuo*. La capa acuosa se acidificó con 1M ácido clorhídrico (6.9 mL), y el precipitado sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el compuesto deseado (1.12 g).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H); *m/z* 444 $(M+H)^+$

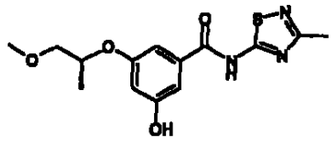
Etil 4-({3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}oxi)benzoato



Una solución de 3-hidroxi-5-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida (3.23 g), ácido 4-etoxicarbonilfenilbórico (3.63 g), acetato de cobre (II) (3.63 g), trietilamina (6.9 mL) y mallas moleculares de 4Å recién activadas (12.5g) en DCM (250 mL) se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con DCM (2 x 50 mL), el DCM se retiró *in vacuo* y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (300 mL) y 1M ácido clorhídrico (200 mL). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó secuencialmente con solución de

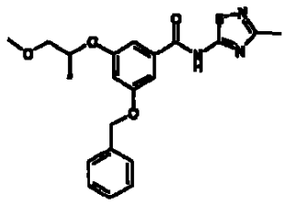
bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice con 40% acetato de etilo en isohexano como eluyente para producir el compuesto deseado (1.35 g).
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 10.5 (s, 1H); *m/z* 472 $(M+H)^+$

3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-*N*-(3-metil-1,2,4-tiazol-2-il) benzamida



Una solución de 3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{fenilmetiloxi}-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida (9.53 g) y tioanisol (13.9 mL) en ácido trifluoroacético (45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El ácido trifluoroacético se retiró *in vacuo* y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (100 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso (300 mL). La capa acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en sílice con 50% acetato de etilo en isohexano como eluyente para producir el compuesto deseado (4.5 g).
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.2 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 13.2 (s, 1H); *m/z* 324 $(M+H)^+$

3-{[(1*S*)-2-Metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{fenilmetiloxi}-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida

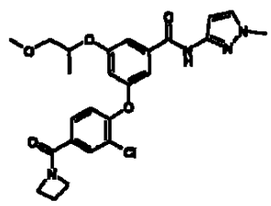


A una solución de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-[fenilmetil] oxi}benzoico (15.8 g) en DCM (260 mL) se agregó cloruro de oxalilo (5.24 mL), seguido por DMF (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El DCM y el exceso de cloruro de oxalilo se retiraron *in vacuo*, el aceite residual se disolvió en DCM (50 mL) y se agregó a una solución de 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (6.05 g) y trietilamina (14.6 mL) en DCM (150mL) a 0-5°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El DCM y el exceso de trietilamina se retiraron *in vacuo*, y el aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (250 mL) y 1M ácido clorhídrico (150 mL). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó secuencialmente con 1M ácido clorhídrico, solución de bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en alúmina con acetato de etilo como eluyente, luego en sílice con 30% acetato de etilo en isohexano como eluyente para producir el compuesto deseado (9.6 g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 10.7 (s, 1H); into 414 $(M+H)^+$

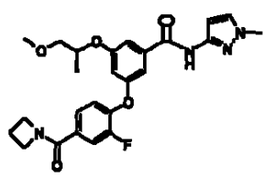
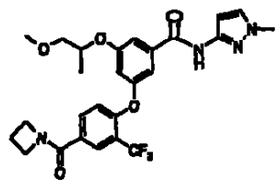
La síntesis de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil] oxi}benzoico se describe en el anterior **Ejemplo 3**.

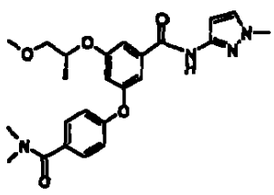
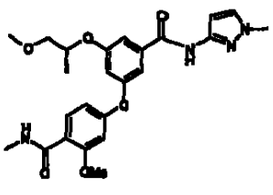
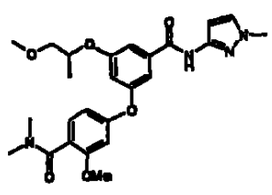
Ejemplo 18: 3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



A una suspensión de ácido 3-cloro-4-[(3-{[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi}-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenil)oxi]benzoico (344 mg), HATU (366 mg) y clorhidrato de azetidina (88 mg) en DMF (10 mL), se agregó DIPEA (0.50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Se agregó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron a un residuo, el cual se cromatografió en sílice eluyendo con una gradiente de 50-100% acetato de etilo en hexano para producir el compuesto deseado (197 mg).
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.60 (br s, 1H); *m/z* 499 $(M+H)^+$

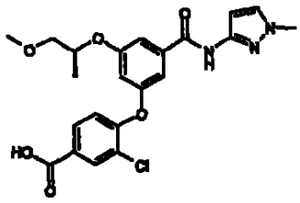
En una manera similar, se prepararon también los **Ejemplos 18a-18e**:-

Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
18a		483 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7. 3 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.50 (s, 1H)
18b		533 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

18c		453 $(M+H)^+$ 451 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (DMSO-d6): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 10. 85 (br s, 1H)
18d		469 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.0 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.7 (b, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (b, 1H)
18e		483 $(M+H)^+$	1H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.6 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 8.5 (b, 1H)

Los ácidos requeridos para la preparación de los **Ejemplos 18 & 18a-e** se prepararon como se describe a continuación:

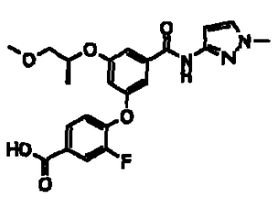
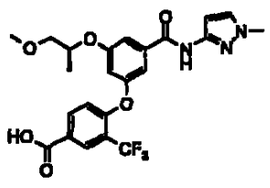
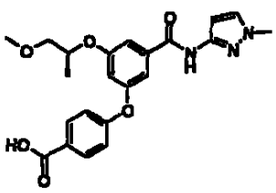
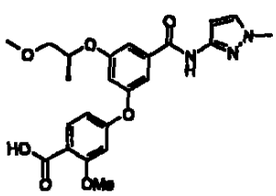
Ácido 3-cloro-4-[(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi])-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenil)oxi]benzoico



A una solución de metil 3-cloro-4-(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenoxi)benzoato (2.23 g) en THF (58 mL) se agregó un 1M solución de monohidrato de hidróxido de litio en agua (11.7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y el THF se retiró *in vacuo*. La capa acuosa se acidificó con 2M

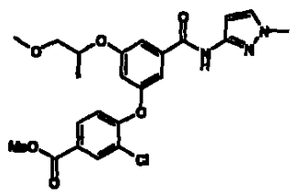
ácido clorhídrico (5.85 mL), y el precipitado sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el ácido deseado (1.87g). ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.4 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8. 1 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H); *m/z* 460 $(M+H)^+$

Los ácidos requeridos para la síntesis de los **Ejemplos 18a-e** se elaboraron utilizando un método análogo:

Estructura	*m/z*	NMR
	444 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.4 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, H), 6.95 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 10.8 (s, 1H)
	494 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6 DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.5 (s, 1H)
	426 $(M+H)^+$ 424 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
	456 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.35 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.3 (b, 1H)

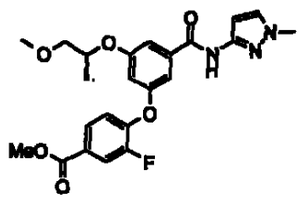
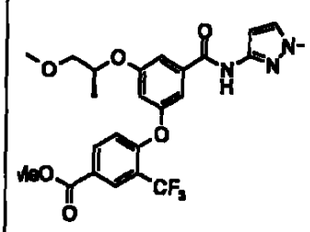
Los ésteres requeridos para los **Ejemplos 18 & 18a-e** se prepararon como se describe a continuación:

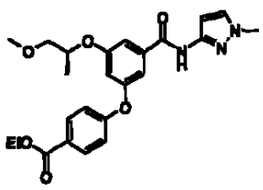
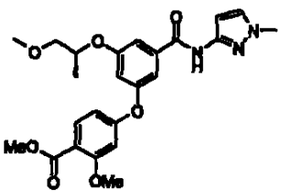
Metil 3-cloro-4-(3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenoxi)benzoato



A una solución de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (832 mg, 2.72 mmol) y metil-3-cloro-4-fluorobenzoato (504 mg, 2.72 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó carbonato de potasio (364 mg, 2.72 mmol) y la mezcla agitada se calentó a 160°C en un 'Smith Creator Microwave' por 30 minutos. La mezcla se dejó regresar a temperatura y presión ambientes, se filtró y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice con 0-50% acetato de etilo en hexano como eluyente para producir el compuesto deseado (1.11 g).
m/z 474 $(M+H)^+$

Los ésteres requeridos para la síntesis de los **Ejemplos 18a-e** se prepararon usando un método análogo:

Estructura[5]	*m/z*	NMR
	458 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 8.6 (s, 1H)
	508 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.4 (s,

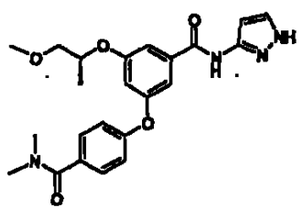
		1H), 8.5 (s, 1H)
	454 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
	470 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (m, 6H), 4.6 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.4 (b, 1H)

[5]El precursor para el **Ejemplo18c** se preparó a 150°C en DMF por 4 horas, usando 1.2 equivalentes del fluoro-éster. El precursor para los **Ejemplos 18d-e** se preparó a 150°C en DMF durantes 2 horas.

El metil 4-fluoro-2-metoxibenzoato usado en la preparación del precursor para los **Ejemplos 18d-e** se preparó de ácido 4-fluoro-2-metoxibenzoico de acuerdo con el procedimiento descrito en WO98/13332.

La síntesis de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describe en el **Ejemplo 3**.

Ejemplo 19: 3-{4-[(Dimetilamino)carbonil]fenoxi}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-ilbenzamida

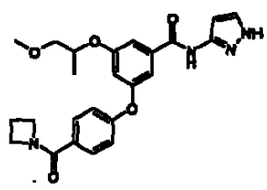
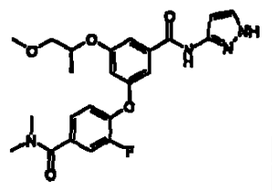


A una suspensión de ácido 4-{3-[(1-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1*H*)-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenoxi}benzoico (280 mg, 0.55 mmol), HATU (260 mg, 0.685 mmol) y dimetilamina (0.345 mL de 2.0M solución en

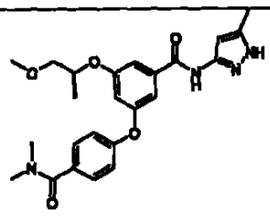
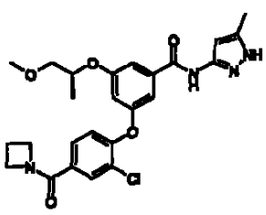
THF, 0.685 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (0.238 mL, 1.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo en acetato de etilo (3x25 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y solución de salmuera saturada y se secó ($MgSO_4$). El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se cromatografió (50-100% acetato de etilo en isohexano) para producir un sólido blanco (95 mg; 40%).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 10.8 (s, 1H). *m/z* 439 $(M+H)^+$

En una manera similar, se prepararon asimismo los **Ejemplos 19a-d**:

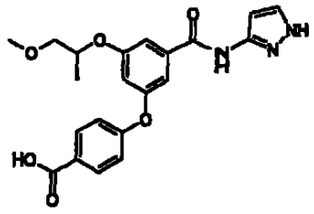
Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
19a		451 $(M+H)^+$ 449 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 10.8 (s, 1H), 12.4 (s, br, 1H)
19b		457 $(M+H)^+$ 455 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 12. 4 (s br, 1H)
19c		453 $(M+H)^+$ 451 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.5

276

			(m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H)
19d		499 $(M+H)^+$ 497 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H)

El ácido requerido para la preparación de los **Ejemplos 19** y **19a** se preparó como se describe a continuación:

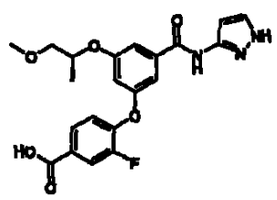
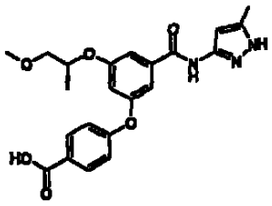
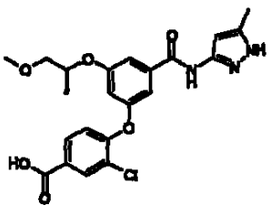
Ácido 4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1*H*-pirazol-3-ilamino) carbonil] fenoxi}benzoico



A una solución de *terc*-butil 3-({3-[4-(etoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (1.75 g, 3.25 mmol) en THF (16 mL) y agua (8 mL) se agregó 1M solución de hidróxido de sodio (16 mL; 5.0 equiv) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura de la sala por 16 horas. El THF se retiró *in vacuo* y se agregó 1M ácido cítrico hasta pH 3-4. Se extrajo por filtración un precipitado amarillo pálido y se lavó con agua para producir un sólido amarillo pálido, el cual se secó *in vacuo* (1.18g, 71%).

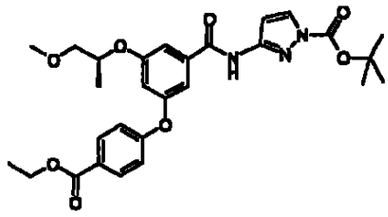
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 10. 85 (s, 1H); *m/z* 412 $(M+H)^+$.

Los ácidos requeridos para la preparación de los **Ejemplos 19b-d** se prepararon en una manera similar:

Estructura	*m/z*	NMR
		^{1}H NMR (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 10.8 (brs, 1H)
		^{1}H NMR (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 10.7 (s, 1H)
		^{1}H NMR (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)

El éster requerido para la preparación de los **Ejemplos 19** y **19a** se preparó como sigue:

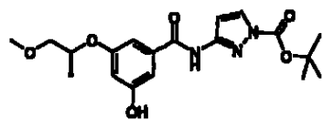
terc-Butil 3-({3-[4-(etoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi] benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato



terc-Butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (391 mg, 1 mmol), benzoato de ácido etil-4-bórico (388 mg, 2.0 equiv), acetato de cobre (II) (363 mg, 2.0 equiv) y trietilamina (0.7 mL; 5.0 equiv) se suspendieron en DCM seco sobre mallas moleculares en polvo de 4Å recién activadas (aprox. 1 g) por 7 horas bajo una atmósfera ambiente. La mezcla de reacción filtrada a través de tierra de diatomeas se lavó con DCM (x3). El filtrado se concentró *in vacuo*, se absorbió en acetato de etilo y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, salmuera saturada y se secó ($MgSO_4$). El filtrado se concentró *in vacuo* y se cromatografió (0-50% acetato de etilo/isohexano) para producir un aceite marrón (210 mg, 39%)

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.6 (s, 9H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 8. 0 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.2 (s, br, 1H); *m/z* 440 $(M+H)^+$.

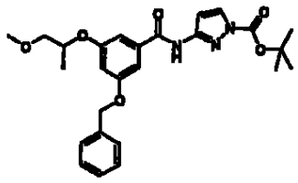
terc-Butil 3-{3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato



Una solución de *terc*-butil 3-({3-(benciloxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (23 g, 47.8 mmol) en THF (140 mL) y etanol (140 mL) se vació y se purgó con nitrógeno (x3). Se agregó 10% paladio sobre carbón (2.3 g; 10% p/p) y la mezcla de reacción se vació y, finalmente, se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno

por 16 horas. Pd/C se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró *in vacuo* para producir una espuma blanca (18 g, 97%).
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.65 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), *m/z* 392 $(M+H)^+$

terc-Butil 3-({3-(benciloxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil} amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato



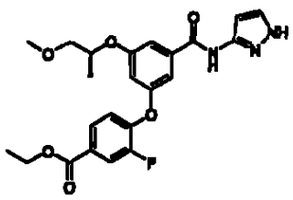
A una suspensión de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil]oxi}benzoico (20.7 g, 65.6 mmol), HATU (31.2 g, 82.0 mmol) y *terc*-butil 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato (15.0 g, 82.0 mmol) en DMF (30 mL) se agregó DIPEA (28.5mL, 164 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregó agua (250mL) a la mezcla de reacción y se extrajo en éter dietílico (3x 150 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada y se secó ($MgSO_4$). El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se cristalizó al reposar. Se lavó con isohexano para producir cristales amarillos (23.4 g; 73%).
m/z 482 $(M+H)^+$.

La preparación de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil] oxi}benzoico se describió en el **Ejemplo 3.**

La preparación de *terc*-butil 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato se describió en el **Ejemplo 14.**

El éster requerido para la preparación del **Ejemplo 19b** se preparó en la siguiente forma:

Etil 3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(1H-pirazol-3-ilamino) carbonil]fenoxi}benzoato

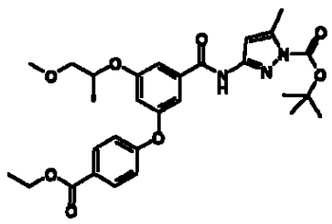


A una suspensión de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (587 mg, 1.5 mmol), carbonato de cesio (488 mg, 1.5 mmol) en DMA (3mL) se agregó etil 3,4-difluorobenzoato (279 mg, 1.5 mmol). Esta mezcla se calentó a 110°C por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo*, seguidamente el residuo se cromatografió en sílice, eluyendo con 0-70% acetato de etilo en hexano, para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo (271 mg, 40%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.6(m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)

La preparación de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}pirazol-1-carboxilato se describió en el **Ejemplo 19**.

El éster requerido para la preparación del **Ejemplo 19c** se preparó en la siguiente forma:

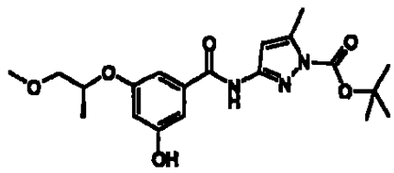
terc-Butil 3-({3-[4-(etoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato



Mallas moleculares de 4Å recién activadas (1.5 g) se agregaron a una solución de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil} amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato (1.0 g, 2.47 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)bórico (718 mg, 3.7 mmol), acetato de cobre (II) (672 mg, 3.7 mmol) y trietilamina (1.7 mL, 12.3 mmol) en DCM (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 días, luego se filtró a través de tierra de diatomeas y el DCM se retiró *in vacuo*. El aceite residual se repartió en porciones entre acetato de etilo (35 mL) y 1N ácido clorhídrico (35 mL), se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (35 mL), salmuera (35 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a un residuo, el cual se cromatografió en sílice, eluyendo con 40-60% acetato de etilo en hexano, para producir el compuesto deseado como un aceite anaranjado (80mg, 6%).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.6 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8. 05 (d, 2H), 9.4 (s, 1H)

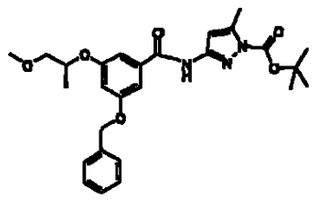
terc-Butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato se preparó en una forma análoga a *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato, descrito en el **Ejemplo 19**, a partir de ácido 3-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-5-{[fenilmetil]oxi}benzoico, *terc*-butil 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato.

terc-Butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato



^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.2-3.3 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.2- 3.3 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 11.05 (brs, 1H); *m/z* 406 $(M+H)^+$.

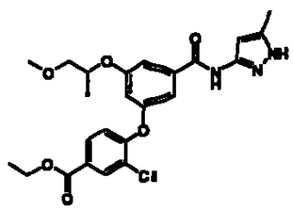
terc-Butil 3-({3-(benciloxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil} amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato



^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3-7.5 (m,5H), 11.15 (brs, 1H); *m/z* 496 $(M+H)^+$.

El éster requerido para la preparación del **Ejemplo 19d** se preparó en la siguiente forma:

Etil 3-cloro-4-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]carbonil}fenoxi)benzoato

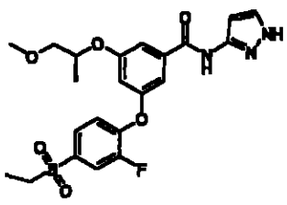


Etil 3-cloro-4-fluorobenzoato (242 mg, 1.2 mmol) se agregó a una suspensión de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi] benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato (405 mg, 1 mmol) y

carbonato de potasio (1 mmol) en butironitrilo (5 mL). Esta mezcla se puso en un horno microondas y se calienta a 190°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió en porciones entre acetato de etilo y agua, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo*. La mezcla cruda (420mg, 86%) se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

La preparación de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato se describió en el **Ejemplo 19c**. La preparación de etil 3-cloro-4-fluorobenzoato se describe en la literatura (*Journal of Fluorine Chemistry*, **1991**, *53*(2), 301-305).

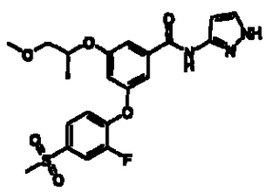
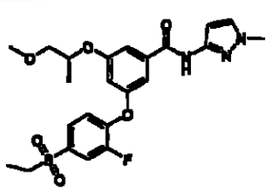
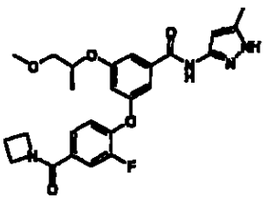
Ejemplo 20: 3-[4-(Etilsulfonil)-2-fluorofenoxil-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-ilbenzamida



Una suspensión de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (391 mg, 1 mmol), carbonato de cesio (325 mg, 1 mmol) y 3,4-difluorofenil etil sulfona (206 mg, 1 mmol) en DMA (3 mL) se calentó a 120°C por 4 horas. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción y luego se extrajo en acetato de etilo (3x30 mL) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró *in vacuo* y el residuo se cromatografió (50-100% acetato de etilo/isohexano) para producir un sólido blanco (120 mg, 25%).
^1H NMR δ (d_6-DMSO): 1.1 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (t,

1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 10.8 (s, br 1H). *m/z* 477 $(M+H)^+$

Los siguientes **Ejemplos** se prepararon en forma análoga.

Ejemplo	Estructura	*m/z*	NMR
20a		463 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 10.8 (s, br 1H)
20b		492 $(M+H)^+$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.11 (t, 3H), 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.35 (assumed q, 2H, hidden under H_2O), 3.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.88 (s, br, 1H)
20c		483 $(M+H)^+$ 481 $(M-H)^-$	^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.05 (s, br, 2H), 4.35 (s, br, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (app d, 1H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)

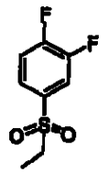
La preparación de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoil}amino)-1*H*-pirazol-1-carboxilato usado en la preparación de los **Ejemplos 20 y 20a** se describió en el **Ejemplo 19.**

La preparación de 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il) benzamida usada en la preparación del **Ejemplo 20b** se describió en **Ejemplo 3.**

La preparación de *terc*-butil 3-({3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1- metiletoxi] benzoil}amino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-carboxilato usado en la preparación del **Ejemplo 20c** se describió en el **Ejemplo 19.**

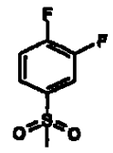
3,4-Difluorofenil etil sulfona usada en la preparación del **Ejemplo 20 y 20b** se preparó como se describe a continuación.

3,4-Difluorofenil etil sulfona



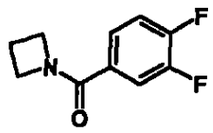
A una solución de 3,4-difluorofenil etil sulfuro (1.50 g) en DCM (50 mL) se agregó 75% ácido **m**-cloroperbenzoico (2.97 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se lavó sucesivamente con carbonato de potasio saturado (20 mL) y salmuera (30 mL), luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se redujo *in vacuo*. El aceite claro resultante se cromatografió en sílice (eluyendo con 0-50% acetato de etilo en iso-hexano) y se aisló el producto de flujo más rápido (0.90 g). La 3,4-difluorofenil etil sulfona requerida se utilizó sin caracterización posterior.

La 3,4-difluorofenil metil sulfona usada en la preparación del **Ejemplo 20a** se preparó en una manera análoga de 3,4-difluorofenil metil sulfuro.

Estructura	*m/z*	NMR
		^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 3.05 (s, 3H), 7.2 (q, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H)

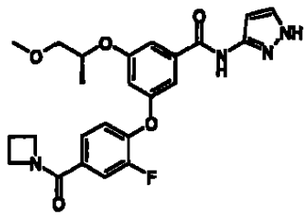
La 1-(3,4-difluorobenzoil)azetidina usada en la preparación del **Ejemplo 20c** se preparó como se describe a continuación.

1-(3,4-Difluorobenzoil)azetidina



Cloruro de oxalilo (1.05 mL, 12.0 mmol) se agregó a una solución de ácido 3,4-difluorobenzoico (1.58 g, 10 mmol) en DCM (50 mL) que contenía DMF (1 gota). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió una vez más en DCM (25 mL) y se agregó clorhidrato de azetidina (1.12 g, 12.0 mmol) seguida por trietilamina (4.18 mL, 30.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió en porciones entre acetato de etilo y 1N ácido clorhídrico, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró *in vacuo*. El compuesto del título se cristalizó de una mezcla de acetato de etilo/hexano para producir un sólido cristalino sólido (1.0 g, 51%).
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 2.4 (m, 2H), 4.3 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (t, 1H).

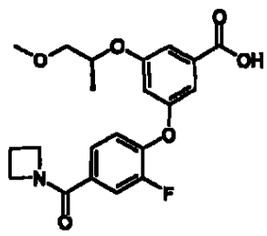
Ejemplo 21: 3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-ilbenzamida



A una suspensión de ácido 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoico (300 mg, 0.75 mmol), HATU (356 mg, 0.938 mmol) y *terc*-butil 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato (172 mg, 0.938 mmol) en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (0.326 mL, 1.88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo en acetato de etilo (3x25 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y solución de salmuera saturada y se secó ($MgSO_4$). El filtrado se concentró *in vacuo* para producir un aceite anaranjado. Éste se disolvió en DCM (4 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (0.445 mL, 8.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 horas. Se agregó carbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para producir una espuma blanca (26 mg, 7%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (app s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (app d, 1H), 7.5 (app s, 1H), 9.6 (s, br, 1H). *m/z* 469 $(M+H)^+$, 467 $(M-H)^-$

Ácido 3-[4-(azetidin-1-ilcarbon)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoico

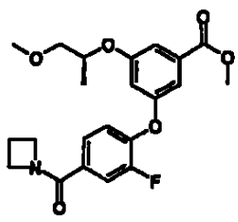


A una solución de metil 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzoato (400 mg, 1 mmol) en THF (6 mL) y

agua (1 mL) se agregó 1M solución de hidróxido de sodio (3 mL; 5.0 equiv) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura de la sala por 3 horas. El THF se retiró *in vacuo* y se agregó 1M ácido cítrio hasta alcanzar un pH 3-4. Se agregó acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para producir un aceite claro (305 mg, 79%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.5 (d, 1H); *mlz* 403 $(M+H)^+$.

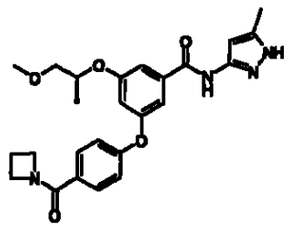
Metil 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi] benzoato



A una solución de metil 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi] benzoato (480 mg, 2 mmol) en DMA (2 mL) se agregaron carbonato de potasio (552 mg, 4mmol) y una solución de 1-(3,4-difluorobenzoil)azetidina (394 mg, 2 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C y se dejó agitar por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción, se extrajo en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La solución se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* en un aceite (400 mg, 48%). El residuo se utilizó sin purificación o caracterización posterior.

La preparación de metil 3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil) oxi]benzoato se describió en el **Ejemplo 11**. La preparación de 1-(3,4-difluorobenzoil)azetidina se describió en el **Ejemplo 20c**.

Ejemplo 22: 3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

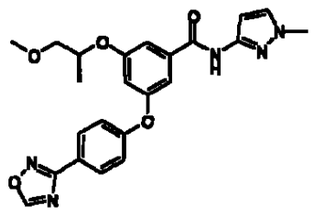


Una solución de 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (100 mg, 0.2 mmol) y trietilamina (0.139 mL, 1 mmol) en THF (2.5 mL) y etanol (2.5 mL) se vació y se purgó con nitrógeno (x3). Se agregó 10% p/p paladio sobre carbón (10 mg), la mezcla de reacción se vació y se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo hidrógeno por 48 horas. Los residuos sólidos se retiraron por filtración a través de tierra de diatomeas y la mezcla se repartió en porciones entre acetato de etilo y 1M solución de ácido clorhídrico. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió en sílice, eluyendo con 0-70% metanol en acetato de etilo, para proporcionar el producto (14 mg).

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H oscurecido por pico de agua), 3.5 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H). *m/z* 465 $(M+H)^+$, 463 $(M-H)^+$

La preparación de 3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-clorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describió en el **Ejemplo 19d.**

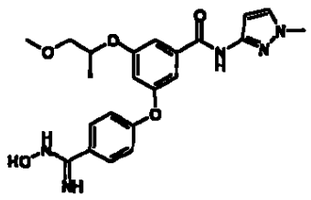
Ejemplo 23: 3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]benzamida



3-{4-[(Hidroxiamino)(imino)metil]fenoxi}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se absorbió en trimetil ortoformiato (3 mL) y se agregaron 2 gotas de BF_3.eterato. La solución resultante se calentó a 55°C en un horno microondas CEM explorer por 80 minutos. Los volátiles se retiraron se presión reducida y el aceite resultante se cromatografió en sílice, eluyendo con 0-100% acetato de etilo en iso-hexano, para producir el compuesto deseado como una espuma blanca (295 mg)

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) δ 1.23 (d, 3H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.71 m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 9.65 (s, 1H), 10.82 (s, 1H); *m/z* 450 $(M+H)^+$.

3-{4-[(Hidroxiamino)(imino)metil]fenoxi}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



Hidroxilamina (50% p/p solución, 1 mL) se agregó a una solución de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (300 mg, 0.74 mmol) en etanol (3 mL) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura de la sala por 18 horas. Los volátiles se retiraron *in vacuo* para producir el compuesto deseado como una espuma incolora (325 mg).

m/z = 440$(M+H)^+$

La preparación de 3-(4-cianofenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-(1-metiletil)oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida se describió en el **Ejemplo 6.**

BIOLÓGICA

Pruebas:

Los efectos biológicos de los compuestos de fórmula (I) pueden analizarse en la siguiente forma:

(I) Actividad Enzimática

La actividad enzimática de la GLK pancreática humana recombinante puede medirse incubando GLK, ATP y glucosa. La velocidad de formación de producto (es decir, G-6-P) puede determinarse acoplando el análisis a una G-6-P dehidrogenasa, sistema NADP/NADPH y midiendo el aumento lineal con el tiempo de la densidad óptica a 340nm (Matschinsky *y colaboradores*, 1993). La activación de GLK por los compuestos puede evaluarse utilizando este análisis en la presencia o ausencia de GLKRP como se describe en Brocklehurst *y colaboradores*, (Diabetes 2004, **53**, 535-541).

Producción de GLK recombinante y GLKRP

GLK humana y cADN GLKRP se obtuvieron por PCR de mARN hepático y pancreático humanos respectivamente, usando técnicas establecidas descritas en Sambrook J, Fritsch EF & Maniais T, 1989. Los cebadores de PCR se diseñaron de acuerdo con las secuencias de GLK y cADN GLKRP mostradas en Tanizawa *y colaboradores*, 1991 y Bonthron, D.T. *y colaboradores*, 1994 (corregidas más tarde en Warner, J.P. 1995).

Clonación en vectores Bluescript II

GLK y cADN GLKRP se clonaron en *E. coli* usando pBluescript II, (Short *y colaboradores*, 1998) un vector de clonación recombinante similar al empleado por Yanisch-Perron C *y colaboradores*, (1985), que comprendía un replicón a base de colEI-based con un fragmento de ADN poli-enlazador que contenía múltiples sitio de restricción única, flanqueados

por secuencias promotoras T3 y T7 de bacteriófago; un origen de fago filamentoso de replicación y un gen marcador de resistencia al medicamento ampicilina.

Transformaciones

Las transformaciones de *E. coli* se llevaron generalmente a cabo por electroporación. Cultivos de 400 mL de cepas DH5a o BL21 (DE3) se cultivaron en caldo L a un OD 600 de 0.5 y se cosecharon por centrifugación a 2.000g. Las células se lavaron dos veces en una desionizada helada, se resuspendieron e 1mL 10% glicerol y se almacenaron en alícuotas a -70°C. Las mezclas de ligación se desalinizaron usando membranas Millipore V series™ (0.0025mm tamaño del poro). 40mL de células se incubaron con 1mL de mezcla de ligación o ADN de plásmido en hielo durante 10 minutos en tubos de laboratorio de electroporación de 0.2cm, y luego se pulsaron usando un aparato Gene Pulser™ (BioRad) a 0.5kVcm^{-1}, 250mF. Se transformaron los transformantes en L-agar suplementado con tetraciclina a 10mg/mL o ampicilina a 100mg/mL.

Expresión

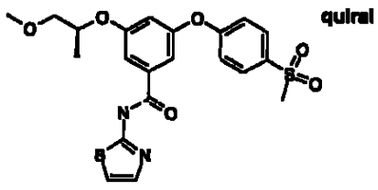
GLK se expresó a partir del vector pTB375NBSE en células BL21 de de *E. coli*, produciendo una proteína recombinante que contenía un marcador 6-His inmediatamente adyacente a la metionina N-terminal. Alternativamente, otro vector apropiado es pET21(+)DNA, Novagen, número de Catálogo 697703. El marcador 6-His se usó para permitir la purificación de la proteína recombinante en una columna empacada con níquel-ácido nitrilotriacético agarosa adquirido de Qiagen (número de Catálogo 30250).

GLKRP se expresó a partir del vector pFLAG CTC (IBI Kodak) en células BL21 de *E. coli*, produciendo una proteína recombinante que contenía un marcador FLAG C-terminal. La proteína se purificó inicialmente por intercambio iónico DEAE Sefarosa, seguido por

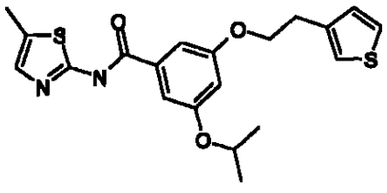
utilización del marcador FLAG para purificación final en una columna de inmunoafinidad M2 anti-FLAG adquirida de Sigma-Aldrich (número de Catálogo A1205).

(2) Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTT)

Las pruebas de tolerancia a la glucosa oral se realizaron en ratas fa/fa obesas Zucker conscientes (12-13 semanas de edad o más) alimentadas con una dieta alta en grasa (45 % kcal grasa) durante un mínimo de dos semanas antes de la experimentación. Se privó a los animales de comida durante 2 horas antes de usarlos para los experimentos. Un compuesto de prueba o un vehículo se les dio oralmente 120 minutos antes de la administración oral de una solución de glucosa en una dosis de 2 g/kg de peso corporal. Se midieron los niveles de glucosa sanguínea usando un medidor de glucosa Accucheck de muestras de sangrado de la cola tomadas en puntos de tiempo diferentes antes y después de la administración de glucosa (tiempo transcurrido 60 minutos). Se generó una curva de tiempo de los niveles de glucosa sanguínea y se calculó el área-bajo-la-curva (AUC) durante 120 minutos (siendo ceto el tiempo de administración de la glucosa). Se determinó la inhibición porcentual usando al AUC en el grupo vehículo - control como inhibición porcentual cero.



Ejemplo11b



Ejemplo II107

Por lo general los compuestos de la invención poseen una actividad activadora de glucocinasa con una EC_{50} de menos de alrededor de 500nM. Por ejemplo, Ejemplo 11b tienen una EC_{50} de 30nM.

Ejemplo11b y Ejemplo II107 en WO 03/015774 poseen valores EC_{50} ampliamente similares. No obstante, Ejemplo11b posee una exposición

oral superior y exhibe 29% de actividad OGTT con 10mg/kg, pero Ejemplo II107 en WO 03/015774 no es activo con 10 mg/kg.

REFERENCES

1. Printz, R. L., Magnuson, M. A. and Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition **13**, 463-96
2. DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes **37**, 667-87
3. Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. and Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine **328**, 697-702
4. Bell, G. I., Pilkis, S.J., Weber, I. T. and Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology **58**, 171-86
5. Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. and Shulman, G.I. (1996) Journal of Clinical Investigation **98**, 1755-61
6. Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. and Barbetti, F. (2002) Diabetes **51**, 1240-6

6a Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C., Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M., and Hattersley, A.T.; Diabetes **52**: 2433-2440

7. Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C.A., Thornton, P.S., Permutt, M.A., Matschinsky, F.M. and Herold, K. C. (1998) New England Journal of Medicine **338**, 226-30
8. Caro, J. F., Triester, S., Patel, V.K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. and Dohm, G. L. (1995) Hormone & Metabolic Research **27**, 19-22
9. Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. and Connelly, S. (2001) Diabetes **50**, 2287-95

10. Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes **50**, 622-9

11. Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. and Valera, A. (1996) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **93**, 7225-30

12. Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C.B. and Guinovart, J.J. (1999) Journal of Biological Chemistry **274**, 31833-8

13. Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. and Cherrington, A. D. (2001) Diabetes Care **24**, 1882-7

14. Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2002) Journal of Neurochemistry **80**, 45-53

15. Lynch, R. M.,Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. and Levin, B. E. (2000) Diabetes **49**, 693-700

16. Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2000) Journal of Neurochemistry **74**, 1848-57

17. Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. and Mobbs, C. V. (1999) Diabetes **48**, 1763-1772

18. Schuit, F.°C., Huypens, P., Heimberg, H. and Pipeleers, D. G. (2001) Diabetes **50**, 1-11

19. Levin, B. E. (2001) International Journal of Obesity **25**, supp 5, S68-S72

20. Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. and Blazquez, E. (1996) Journal of Neurochemistry **66**, 920-7

21. Mobbs, C. V., Kow, L. M. and Yang, X. J. (2001) American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism **281**, E649-54

22. Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. and Routh, V. H. (1999) American Journal of Physiology **276**, R1223-31

23. Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. and Ashford, M. L. (1997) Nature **390**, 521-5

24. Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V.H. and Ashford, M. L. (2000) Nature Neuroscience **3**, 757-8

25. Levin, B. E. and Dunn-Meynell, A. A. (1997) Brain Research **776**, 146-53

26. Levin, B. E., Govek, E. K. and Dunn-Meynell, A. A. (1998) Brain Research **808**, 317-9

27. Levin, B. E., Brown, K. L. and Dunn-Meynell, A. A. (1996) Brain Research **739**, 293-300

28. Rowe, I. C., Boden, P. R. and Ashford, M. L. (1996) Journal of Physiology **497**, 365-77

29. Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. and Shiraishi, T. (1985) Life Sciences **37**, 2475-82

30. Kurata, K., Fujimoto, K. and Sakata, T. (1989) Metabolism: Clinical & Experimental **38**, 46-51

31. Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. and Fukagawa, K. (1986) Physiology & Behavior **37**, 615-20

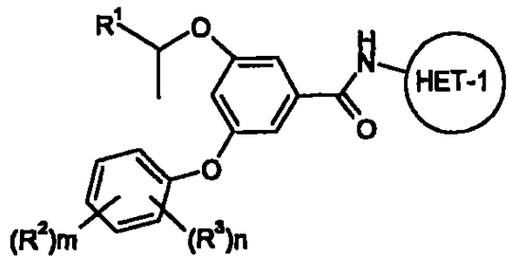
32. Jetton T. L., Liang Y., Pettepher C.C., Zimmerman E.C., Cox F.G., Horvath K., Matschinsky F.M., and Magnuson M.A., J. Biol.Chem., Feb **1994**; **269**: 3641-3654.

33. Reimann F. and Gribble F. M., Diabetes **2002** 51:2757-2763

34. Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T.,Korbutt G. S., Rajotte R. V., Bryer-Ash M., Boylan M.O., Wolfe M. M., Kieffer T. J., *Science*, Vol 290, Issue 5498, 1959-1962, 8 December 2000

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 se selecciona de $-C(O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_pR^4$ y HET-2;

HET-1 es un anillo heteroarilo enlazado a C, de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno en la posición 2 y de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos de anillo adicionales, seleccionados independientemente de O, N y S; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de carbono disponible, o en un átomo de nitrógeno de anillo siempre que con ello no se cuaternice, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^6;

HET-2 es un anillo heterociclilo enlazado a C o N, de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo $-CH_2$ puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-, y en donde un átomo de azufre en el anillo heterocíclico puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$, el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7;

R^3 se selecciona de halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, metoxi y ciano;

R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, $-OR^5$, $-SO_2R^5$, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo

seleccionado de R^7) y -C(O)NR^5R^5], (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2;

R^5 es hidrógeno o (1-4C)alquilo;

o R^4 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3;

R^6 se selecciona independientemente de (1-4C)alquilo, halo, hidroxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquil$S(O)_p$(1-4C)alquilo, amino(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquilamino(1-4C)alquil y HET-4;

R^7 se selecciona de -OR^5, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, -C(O)NR^4R^5, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y -$S(O)_pR^5$;

HET-3 es un anillo heterociclilo, saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 ó 6 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 ó 2 heteroátomos adicionales (además del átomo N enlazante), seleccionados independientemente de O, N y S, en donde un grupo -CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, de 7 miembros, enlazado a N, que contiene de manera opcional 1 heteroátomo adicional (además del átomo N enlazante), seleccionado independientemente de O, S y N, en donde un grupo -CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un grupo -C(O)- y en donde un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse de manera opcional en un grupo S(O) o $S(O)_2$; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; o

HET-3 es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, bicíclico, de 6-10 miembros, que contiene de manera opcional 1 átomo de nitrógeno adicional (además del átomo N enlazante) en donde un grupo -

CH_2 puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)-; el cual anillo se sustituye de manera opcional en un átomo de nitrógeno o carbono disponible, por 1 sustituyente seleccionado de hidroxi y R^3;
R^8 se selecciona de $-OR^5$, (1-4C)alquilo, -C(O)(1-4C)alquilo, $-C(O)NR^4R^5$, (1-4C)alquilamino, di(1-4C)alquilamino, HET-3 (en donde dicho anillo no es sustituido), (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, hidroxi(1-4C)alquilo y $-S(O)pR^5$;
HET-4 es un anillo heteroarilo no sustituido enlazado a N o C, de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de O, N y S;
p es (independientemente en cada ocurrencia) 0, 1 ó 2;
m es 0 ó 1;
n es 0, 1 ó 2;
siempre que cuando m es 0, entonces n es 1 ó 2;
o su sal, profármaco o solvato.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la Reivindicación 1 o su sal, profármaco o solvato con la condición de que se excluyan los compuestos ejemplificados en WO2004/076420, que de otro modo caerían dentro del ámbito de esta invención.

3. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la Reivindicación 1 o Reivindicación 2 o su sal, profármaco o solvato en donde R^1 tiene la configuración (S).

4. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la Reivindicación 1, Reivindicación 2, o Reivindicación 3 o su sal, profármaco o solvato, en donde HET-1 es un anillo de 5 miembros.

5. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 o su sal, profármaco o solvato, en donde R^2 se selecciona de $-C(O)\ NR^4R^5$ y $-SO_2NR^4R^5$ y R^4 y R^5, junto con el átomo de

nitrógeno al cual se unen, pueden formar un sistema de anillo heterociclilo como se define por HET-3.

6. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o su sal, profármaco o solvato, en donde HET-3 es un anillo de 4 a 6 miembros.

7. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la Reivindicación 1, Reivindicación 2 o Reivindicación 3, o su sal, profármaco o solvato, en donde R^2 se selecciona de-$C(O)NR^4R^5$ y -$SO_2NR^4R^5$ y R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -OR^5, -SO_2R^5, (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y -$C(O)NR^5R^5$], (3-6C)cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2.

8. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la Reivindicación 1, Reivindicación 2 o Reivindicación 3, o su sal, profármaco o solvato, en donde R^2 es -SO_2R^4 y R^4 se selecciona de (1-4C)alquilo [sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de HET-2, -ORS, -SO_2R^5, (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y -$C(O)NR^5R^5$], (3-6C) cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 grupo seleccionado de R^7) y HET-2.

9. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en la Reivindicación 1, Reivindicación 2 o Reivindicación 3, o su sal, profármaco o solvato, en donde R^2 es HET-2.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal,

profármaco o solvato, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco para uso como un medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para uso en la preparación de un medicamento para tratamiento de un enfermedad mediada a través de GLK.

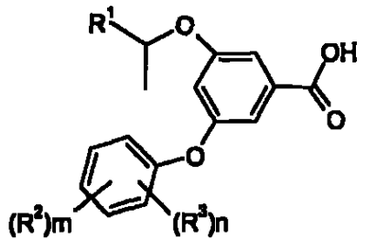
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para uso en la preparación de un medicamento para tratamiento de diabetes tipo 2.

14. Un método de tratar enfermedades mediadas por GLK administrando una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o su sal, solvato o profármaco, a un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

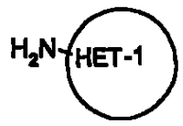
15. El método de la Reivindicación 14 en donde la enfermedad mediada por GLK es diabetes tipo 2.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende (en donde las variables son como se definen en la Reivindicación 1, a menos que se indique lo contrario):

(a) reacción de un ácido de Fórmula (III) o su derivado activado con un compuesto de Fórmula (IV),



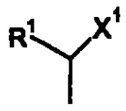
(III)



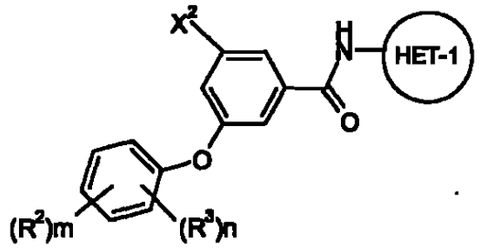
(IV);

o

(b) reacción de un compuesto de Fórmula (V) con un compuesto de Fórmula (VI),

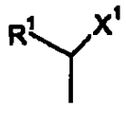


(V)

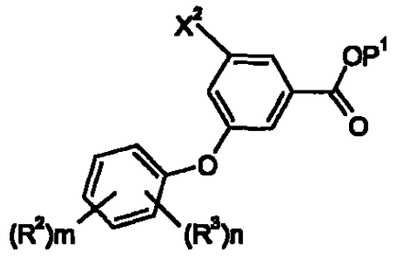


(VI)

en donde X^1 es un grupo saliente y X^2 es un grupo hidroxilo o X^1 es un grupo hidroxilo y X^2 es un grupo saliente; [o por reacción con el éster intermedio de Fórmula (VII), en donde P^1 es un grupo protector, seguido por hidrólisis de éster y formación de amida];



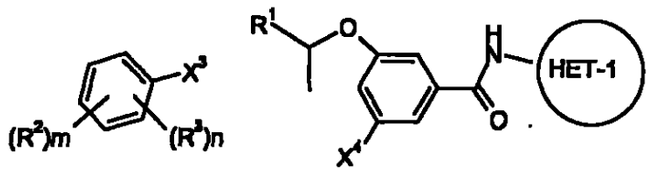
(V)



(VII)

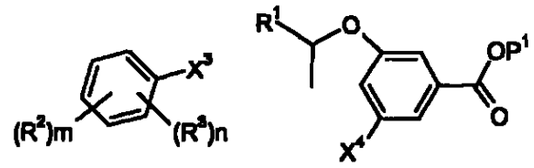
o

(c) reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con un compuesto de Fórmula (IX)



(VIII) (IX)

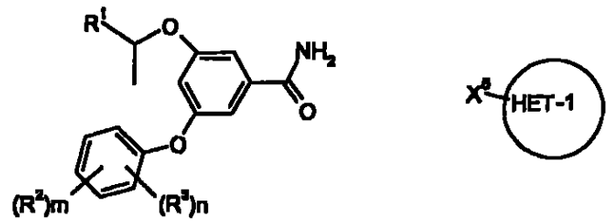
en donde X^3 es un grupo saliente o un reactivo organometálico y X^4 es un grupo hidroxilo o X^3 es un grupo hidroxilo y X^4 es un grupo saliente o un reactivo organometálico; [o por reacción o (VIII) con el éster intermedio de Fórmula (X), seguido por hidrólisis de éster y formación de amida];



(VIII) (X)

o

(d) reacción de un compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII),



(XI) (XII);

en donde X^5 es un grupo saliente;

y, posteriormente, si es necesario:

i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

ii) retirar cualesquiera grupos protectores; y/o

iii) formar una sal, profármaco o solvato.

17. Un compuesto como se ejemplifica aquí, o su sal, profármaco o solvato.

101379-1 WO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101379-1 WO
I	Title of Invention	COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI 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 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Sodertalje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+46 8553 28820

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	JOHNSTONE, Craig
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MCKERRECHER, Darren
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB

III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	PIKE, Kurt, Gordon
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-4-6	State of nationality	GB
III-4-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property SE-151 85 Sodertalje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8553 28820
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	18 February 2004 (18.02.2004)
VI-1-2	Number	0403593.7
VI-1-3	Country	GB
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	16 June 2004 (16.06.2004)
VI-2-2	Number	0413386.4
VI-2-3	Country	GB

VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	16 October 2004 (16.10.2004)	
VI-3-2	Number	0423039.7	
VI-3-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	127	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	139	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/JAN05/004	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/JAN05/004	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2 VI-3	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	J. Miller
X-1-1	Name	ASTRAZENECA
X-1-2	Name of signatory	MILLER, Thomas Kerr
X-1-3	Capacity	Agent

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

309

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — **Stephen David Finn**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

   Certified/Attesté
6. the/le **18 July 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H081284**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

AS: 101750

101379-1P CO

313 310

ASSIGNMENT | **TRASPASO**

The undersigned, | abajo firmado

JOHNSTONE, Craig

MCKERRECHER, Darren

PIKE, Kurt, Gordon

domiciled in | domiciliado en

AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom.

hereby state under oath to be the sole and true inventor of | decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS GLUCOKINASE ACTIVATING AGENTS

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of | Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of | organizada y existente de conformidad con la leves de

Sweden

domiciled in | domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia. | Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

.....
JOHNSTONE, Craig

.....
MCKERRECHER, Darren

.....
PIKE, Kurt, Gordon

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 14th day of July 2006

Stephen Finn
Notary Public

272363

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB** firmado por los cedentes y el cesionario.

En el documento de cesión hay un sello que dice:
Presentado ante mi por Blair Consular Services
en 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
Este 14° dia de juliode 2006

(Firma)
Stephen Finn
Notario público

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

2. Este documento público ha sido firmado por **Stephen David Finn**

3. Actuando en capacidad de **Notario Público**

4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el **18 de julio de 2006**

7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad

8. No. **H081284**

9. Sello/Timbre 10. Firma: **S. Kemsley**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

312

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**
de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

P WER OF ATTORNEY

I (We) **ASTRAZENECA AB**

domiciled in SE-151-Sodertalje, Sweden

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

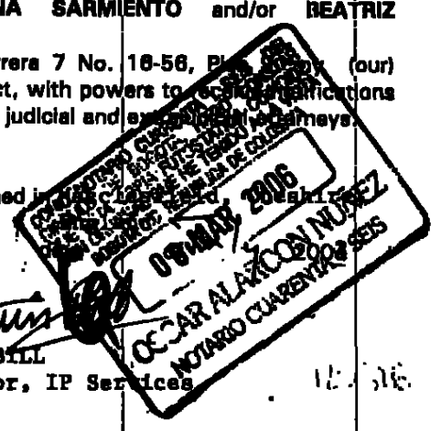
This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in [illegible]

this 18th

Signature

Name KEVIN BILL
Title Director, IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; 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 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 hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me
KEVIN BILL
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 (she) is the
ATTORNEY
of
ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that 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 purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and to I attest executed the foregoing documents he (she) (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

06 MAR 2006
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CONSULAR Y ESS

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

346 313

2

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
5. at London/à Londres 6. the/le 17 February 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G348987

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

CONSULADO NOTARIO CUARENTA Y SEIS
06 MAR 2006
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

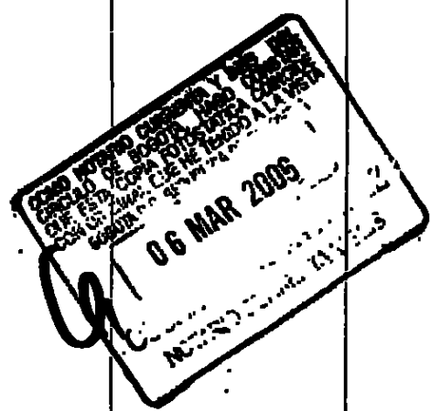
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
   ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres 6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello 10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



REPÚBLICA DE COLOMBIA

315

GAVIRIA

318

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina: Registraduría	Notaría	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código
	X				9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C NOTARIA 32.

Datos del inscrito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción	Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004 Mes 10 Día 30	04:10 PM	A- 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
- - - - - - - - - - - - - - - - - - -	Año Mes Día

Documento presentado	Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial [ ] Certificado Médico [X]	ANDRES DIAZ CAMPOS. R. M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA	[firma]

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

- -

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
- -	- - - - - - - - - - - -

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

- -

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
- -	- - - - - - - - - - - -

Fecha de inscripción	Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 11 Día 02	BLANCA [illegible] RESTREPO NOTARIA [illegible]

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO
MERCEDES DUQUE.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO ; QUE:

La presente acta, es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: ST62291

que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO

314

316

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-089252- -00000-0000
Fec 2006-09 05 15 31 46 Dep 2201 RECREACIONES
Tip. 11 PATENTES
Cla. 378 FASENACIONAL
Folios: 316

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] 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 Sept 06 de 2006.

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

317

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio ~~320~~

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	6 89252
	Solicitud internacional	GB2005/000545
	Fecha inicio fase nacional	18/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1584
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 19 OCT. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado