Industria y Comercio

SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199504- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:36:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: NOVEDOSOS DERIVADOS DE AZABENCIMIDAZOL CÍCLICO ÚTILES COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de Agosto de 2013

P2013/000136

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199504- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:36:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000136**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**
Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/026261 Fecha Febrero 23, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/116145 A1 Fecha Agosto 30, 2012

(6) **Título (54)** **NOVEDOSOS DERIVADOS DE AZABENCIMIDAZOL CÍCLICO ÚTILES COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS**

Clasificación Internacional (51) A01N 43/58

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Febrero 25, 2011	61/446,551

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] 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] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0083191

Bogotá D.C., Agosto 21 de 2013 - 15:53:17

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	522598823	21/08/2013	14.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199504- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:36:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/026261

RAJAN ANAND
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: Kenyan

JAMES M. APGAR
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

TESFAYE BIFTU
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

PING CHEN
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

LIN CHU
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

VINCENT J. COLANDREA
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

GUIZHEN DONG
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

JAMES F. DROPINSKI
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

DANQING FENG
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

JACQUELINE D. HICKS
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

JINLONG JIANG
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

ALEXANDER J. KIM
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

KENNETH J. LEAVITT
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

BING LI
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

XIAOXIA QIAN
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: Chinese

IYASSU SEBHAT
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: Britain

LAN WEI
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: Canadian

ROBERT R. WILKENING
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

ZHICAI WU
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907,
United States of America
Nationality: United States of America

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: AAAA / MM / DD	Recorrido:
2020	2013 / 8 / 22	

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-199504-0		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

Anexan cd

Pathy

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ] Art 33 Decisión 486/00

- [✓] Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa [✓] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCIÓN PCT [ ] MODELO DE UTILIDAD PCT [ ] Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- [ ] Indicación que se solicita una PCT
- [ ] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] (Art. 119 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita 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 [ ] (Art. 92 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199504- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:36:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

WK 11657662

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6) CERO CERO VEINTISEIS. ----------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Quince ----- (15) días del mes de Enero ---- del año dos mil diez --- (2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA ----------NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

2 Copias

18 ENE 2010

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ ----------

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.----

---

Compareció **CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA**, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, **JAMES IAN RAISBECK LLINAS** mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, **JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ**, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y **NATALIA CASTRO VELEZ**, mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:----------

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --
PODER GENERAL.----------
El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al

WK 11657663

otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses- ----------

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19 2009 ----------

Ciudad País: Rahway, NJ, USA.----------

Certificación Notarial- ----------

En esta fecha, November 19 ----------

El notario Público suscrito Certifica: ----------

1: Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede ----------

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, ----------

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.----------

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir)----------

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.----------

APOSTILLA

(Convención de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América------

El presente documento público----------

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess----------

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.- ----

Certificado

5 En: ----------Trenton, New Jersey

6. El: ----------25 de noviembre de 2009

7. Por:---------- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----------A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----------(Firmado)

Certificación: ----------

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.----------

Documento: "Apostilla" ----------

Fecha:11 de Diciembre de 2009.----------

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).- ----------

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.----------

Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.- ----------

E-mail: treser1@yahoo.com----------

Traducción # 14-278.- ----------

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de

WK 11657664

su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten ----------

---

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

---

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

---

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (articulo 35, decreto ley 960 de 1970).- ----------

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. ---

DERECHOS LEGALES: $ 42.860.oo. ----------

RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 ----------

IVA $ 11.682.oo. ----------

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Bta

TEL: 6017700

JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Bta

TEL: 6017700

JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80112281

TEL: 6017700

NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 52008.517

TEL: 6017700

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Estados Unidos de América
El presente documento público	
2. Ha sido firmado por:	Violet Burgess
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Violet Burgess , Notario
Certificado	
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	25 de noviembre de 2009
7. Por:	R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A380889
9. Sello / estampilla:	"El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma:	(Firmado)

Certificado No. 115832008
Verifique este certificado por internet en:
https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.
Documento: "Apostilla"
Fecha: 11 de diciembre de 2009.
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.
Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: traseser1@yahoo.com
Traducción # 14-278

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 DIC 19 A 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

003841

Jorge Sierra
QUIEN FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

The undersigned **General Power**

El suscrito, **Poder General**

MERCK SHARP & DOHME CORP

domiciled in

domiciliado en

126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907
United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** , legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

NOTARIA CUARENTA Y SEIS
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Signature/Firma: X
Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17, 2009

City,Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification	**Certificación Notarial**
On this date, November 17 2009	En esta fecha,
The undersigned Notary Public certifies:	el Notario Público suscrito certifica:
1. That Mark R. Daniel	1. Que
of legal age and domiciled in 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.	mayor de edad y domiciliado
signed the foregoing document.	suscribió el documento que antecede.
2. That the grantor has executed the foregoing document as Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP.	2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de
3. That MERCK SHARP & DOHME CORP, having its principal place of business located in 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.	4. Que con sede principal ubicada en está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.	4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s): Corporate Resolution No. 5 – Patent Matters adopted November 3, 2009	5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Violet Burgess
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
   VIOLET BURGESS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
   NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
   VIOLET BURGESS, NOTARY

CERTIFIED

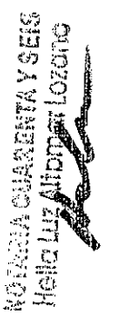
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE





Certificate Number: 115832008
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp


REPÚBLICA DE COLO

WK 11657665

ESTA HOJA HACE PARTE DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0026) DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -

NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA

REFERENTE A LA PROTOCOLIZACION DE CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ.- ----------

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA

redb.

María Eugenia Rojas de Urueta NOTARIA Notaría Cuarenta y Seis de Bogotá D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA 46

Copia Tercera (3ª)

Fotocopia de la Escritura Pública No. 26

de fecha 15 de Enero de 2010

Tomada de su original que expido en

Siete (7) hojas útiles de papel común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

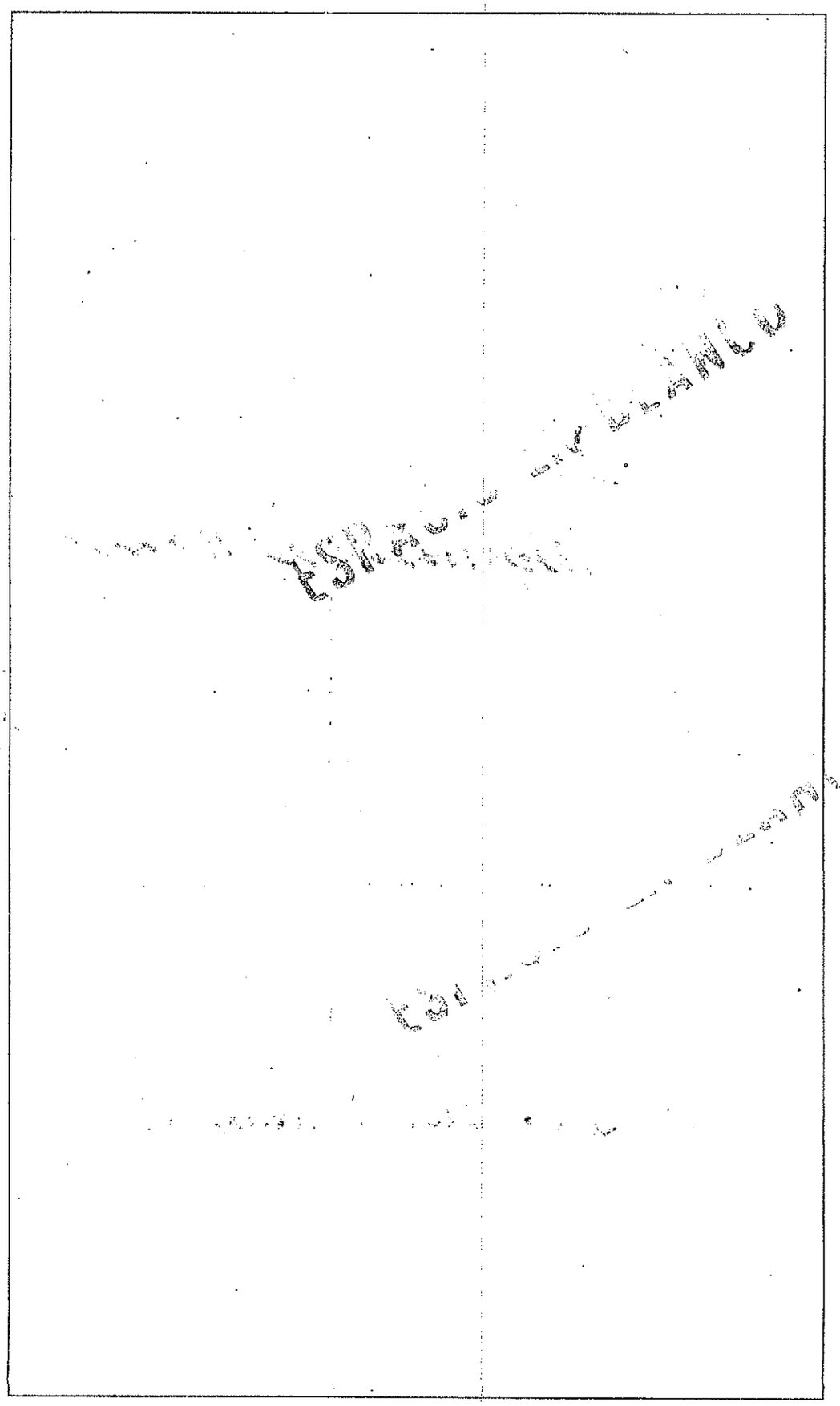
Dado en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010

La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.

Hebella Luz Alvarez Lozano

REPUBLICA DE COLOMBIA Hebella Luz Alvarez Lozano Notaria 46 BOGOTA D.C.

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from ANAND, Rajan to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from APGAR, James, M. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BIFTU, Tesfaye to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from CHEN, Ping to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 21 February 2012 (21.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from CHU, Lin to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from COLANDREA, Vincent, J. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DONG, Guizhen to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DROPINSKI, James, F. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from FENG, Danqing to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HICKS, Jacqueline, D. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from JIANG, Jinlong to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 21 February 2012 (21.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KIM, Alexander, J. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)

VIII-2-1(iv)		an assignment from LEAVITT, Kenneth, J. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LI, Bing to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from QIAN, Xiaoxia to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SEBHAT, Iyassu to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from WEI, Lan to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from WILKENING, Robert, R. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from WU, Zhicai to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)

MRLDOB00060

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/446,551 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from ANAND, Rajan to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from APGAR, James, M. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from BIFTU, Tesfaye to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from CHEN, Ping to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 21 February 2012 (21.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from CHU, Lin to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from COLANDREA, Vincent, J. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DONG, Guizhen to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DROPINSKI, James, F. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from FENG, Danqing to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from HICKS, Jacqueline, D. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from JIANG, Jinlong to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 21 February 2012 (21.02.2012)

VIII-3-1(iv)		an assignment from KIM, Alexander, J. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from LEAVITT, Kenneth, J. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from LI, Bing to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from QIAN, Xiaoxia to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from SEBHAT, Iyassu to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from WEI, Lan to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from WILKENING, Robert, R. to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)
VIII-3-1(iv)		an assignment from WU, Zhicai to MERCK SHARP & DOHME CORP., dated 20 February 2012 (20.02.2012)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
30 August 2012 (30.08.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/116145 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/58 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/026261

(22) International Filing Date:
23 February 2012 (23.02.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/446,551 25 February 2011 (25.02.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ANAND, Rajan** [KE/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **APGAR, James, M.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **BIFTU, Tesfaye** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **CHEN, Ping** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **CHU, Lin** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **COLANDREA, Vincent, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **DONG, Guizhen** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **DROPINSKI, James, F.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **FENG, Danqing** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **HICKS, Jacqueline, D.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **JIANG, Jinlong** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **KIM, Alexander, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **LEAVITT, Kenneth, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **LI, Bing** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **QIAN, Xiaoxia** [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **SEBHAT, Iyassu** [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **WEI, Lan** [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **WILKENING, Robert, R.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07095-0907 (US). **WU, Zhicai** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

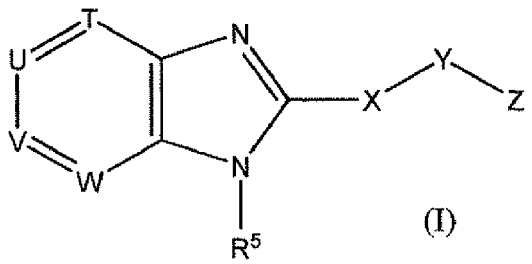
(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL CYCLIC AZABENZIMIDAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS ANTI-DIABETIC AGENTS



(I)

(57) Abstract: Novel compounds of structural formula (I) are activators of AMP-protein kinase and are useful in the treatment, prevention and suppression of diseases mediated by the AMPK-activated protein kinase. The compounds of the present invention are useful in the treatment of Type 2 diabetes, hyperglycemia, metabolic syndrome, obesity, hypercholesterolemia, and hypertension.

WO 2012/116145 A1

GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

TITLE OF THE INVENTION

NOVEL CYCLIC AZABENZIMIDAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS ANTI-DIABETIC AGENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Diabetes is characterized by elevated levels of plasma glucose (hyperglycemia) in the fasting state or after administration of glucose during an oral glucose tolerance test. In type 1 diabetes, or insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), patients produce little or no insulin, the hormone which regulates glucose utilization. In Type 2 diabetes, or noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), insulin is still produced by islet cells in the pancreas. Patients having Type 2 diabetes have a resistance to the effects of insulin in stimulating glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues, including muscle, liver and adipose tissues. These patients often have normal levels of insulin, and may have hyperinsulinemia (elevated plasma insulin levels), as they compensate for the reduced effectiveness of insulin by secreting increased amounts of insulin (Polonsky, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 Suppl 2:S29-31, 2000). Insulin resistance is not primarily caused by a diminished number of insulin receptors but rather by a post-insulin receptor binding defect that is not yet completely understood. This lack of responsiveness to insulin results in insufficient insulin-mediated activation of uptake, oxidation and storage of glucose in muscle, and inadequate insulin-mediated repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in the liver. Eventually, a patient may be become diabetic due to the inability to properly compensate for insulin resistance. In humans, the beta cells within the pancreatic islets initially compensate for insulin resistance by increasing insulin output. The onset of Type 2 diabetes due to insufficient increases (or actual declines) in beta cell mass is apparently due to increased beta cell apoptosis relative to non-diabetic insulin resistant individuals (Butler et al., Diabetes 52:102-110, 2003).

Persistent or uncontrolled hyperglycemia is associated with increased and premature morbidity and mortality. Often abnormal glucose homeostasis is associated both directly and indirectly with obesity, hypertension, and alterations of the lipid, lipoprotein and apolipoprotein metabolism, as well as other metabolic and hemodynamic disease. Patients with Type 2 diabetes mellitus have a significantly increased risk of macrovascular and microvascular complications, including atherosclerosis, coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, hypertension, nephropathy, neuropathy, and retinopathy. Therefore, effective therapeutic control of glucose homeostasis, lipid metabolism, obesity, and hypertension are critically important in the clinical management and treatment of diabetes mellitus.

Patients who have insulin resistance often exhibit several symptoms that together are referred to as Syndrome X or Metabolic Syndrome. Patients with Metabolic Syndrome have an increased risk of developing atherosclerosis and coronary heart disease.

There are several available treatments for Type 2 diabetes, each of which has its own limitations and potential risks. Physical exercise and a reduction in dietary intake of calories often dramatically improve the diabetic condition and are the usual recommended first-line treatment of Type 2 diabetes and of pre-diabetic conditions associated with insulin resistance. Compliance with this treatment is generally very poor because of well-entrenched sedentary lifestyles and excess food consumption, especially of foods containing high amounts of fat and carbohydrates. Pharmacologic treatments for diabetes have largely focused on three areas of pathophysiology: (1) hepatic glucose production (biguanides, such as phenformin and metformin), (2) insulin resistance (PPAR agonists, such as rosiglitazone, troglitazone, engliazone, balaglitazone, MCC-555, netoglitazone, T-131, LY-300512, LY-818 and pioglitazone), (3) insulin secretion (sulfonylureas, such as tolbutamide, glipizide and glimipiride); (4) incretin hormone mimetics (GLP-1 derivatives and analogs, such as exenatide and liraglitide); and (5) inhibitors of incretin hormone degradation (DPP-4 inhibitors, such as sitagliptin).

Many of the current treatments for diabetes have unwanted side effects. Phenformin and metformin can induce lactic acidosis, nausea/vomiting, and diarrhea. Metformin has a lower risk of side effects than phenformin and is widely prescribed for the treatment of Type 2 diabetes. The currently marketed PPAR gamma agonists are modestly effective in reducing plasma glucose and hemoglobinA1C, and do not greatly improve lipid metabolism or the lipid profile. Sulfonylureas and related insulin secretagogues can cause insulin secretion even if the glucose level is low, resulting in hypoglycemia, which can be fatal in severe cases. The administration of insulin secretagogues must therefore be carefully controlled. There remains a need for treatments for diabetes that work by novel mechanisms of action and that exhibit fewer side effects.

AMP-activated protein kinase (AMPK) has been identified as a regulator of carbohydrate and fatty acid metabolism that helps maintain energy balance in response to environmental and nutritional stress. There is evidence that activation of AMPK results in a number of beneficial effects on lipid and glucose metabolism by reducing glucogenesis and de novo lipogenesis (fatty acid and cholesterol synthesis), and by increasing fatty acid oxidation and skeletal muscle glucose uptake. Inhibition of ACC, by phosphorylation by AMPK, leads to a decrease in fatty acid synthesis and to an increase in fatty acid oxidation, while inhibition of HMG-CoA reductase, by phosphorylation by AMPK, leads to a decrease in cholesterol synthesis (Carling, D. et.al., FEBS Letters 223:217 (1987)).

In the liver, AMPK activation results in a decrease in fatty acid and cholesterol synthesis, inhibiting hepatic glucose production and increasing fatty acid oxidation. It has been shown that AMP-activated protein kinase regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle via glycerol-3-phosphate acyltransferase (Muoio, D. M. et.al.,. Biochem. J. 338:783 (1999)). Another substrace of AMPK, hepatocyte nuclear factor-4α, has been shown to be

involved in type-1 maturity onset diabetes (Leclerc, I. et.al., Diabetes 50:1515 (2001)). Additional processes believed to be regulated through AMPK activation include the stimulation of glucose transport in skeletal muscle and the regulation of key genes in fatty acid and glucose metabolism in the liver (Hardie, D. G. and Hawley, S. A., Bioessays 23: 1112 (2001), Kemp, B. E. et.al., Biochem. Soc. Transactions 31:162 (2003), Musi, N. and Goodyear, L. J.. Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders 2:119 (2002); Lochhead, P. A. et.al., Diabetes 49:896 (2000); and Zhou, G. et.al., J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001).

In vivo studies have demonstrated the following beneficial effects of both acute and chronic administration of AICAR, an AMPK activator, in rodent models of obesity and type 2 diabetes: 1) an improvement in glucose homeostasis in insulin-resistant diabetic (ob/ob) mice; 2) a decrease in blood glucose concentrations in ob/ob and db/db mice and a blood glucose reduction of 35% following 8 weeks of administration; and 3) a reduction in metabolic disturbances and a reduction of blood pressure in rats displaying characteristics of insulin resistance syndrome (Bergeron, R. et.al., Diabetes 50:1076 (2001); Song, S. M. et.al., Diabetologia 45:56 (2002); Halseth, A. E. et.al., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 294:798 (2002); and Buhl, E. S. et.al., Diabetes 51: 2199 (2002)). A further study of 7 week AICAR administration in obese Zucker (fa/fa) rats lead to a reduction in plasma triglycerides and free fatty acids; an increase in HDL cholesterol; and a normalization of glucose metabolism as assessed by an oral glucose tolerance test (Minokoshi, Y. et.al., Nature 415: 339 (2002)). Expression of dominant negative AMPK in skeletal muscle of transgenic mice has demonstrated that the AICAR effect on stimulation of glucose transport is dependent on AMPK activation (Mu, J. et.al., Molecular Cell 7: 1085 (2001)).

Recent data also suggest that AMPK activation is involved in the glucose and lipid-lowering effects of the anti-diabetic drug metformin. It has been shown that the diabetes drug metformin can activate AMPK in vivo at high concentrations (Zhou, G. et.al., J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001); Musi, N. et.al. Diabetes 51: 2074 (2002)).

Based on these studies, it is expected that the in vivo activation of AMPK in the liver may result in the reduction of hepatic glucose output, an improvement in overall glucose homeostasis, a decrease in fatty acid and cholesterol synthesis, and an increase in fatty acid oxidation. Stimulation of AMPK in skeletal muscle is expected to result in an increase in glucose uptake and fatty acid oxidation with resulting improvement of glucose homeostasis, and an improvement in insulin action. Finally, the resulting increase in energy expenditure should lead to a decrease in body weight. The lowering of blood pressure has also been reported to be a consequence of AMPK activation.

Increased fatty acid synthesis is a characteristic of many tumor cells, therefore decreasing the synthesis of fatty acids via AMPK activation may also be useful as a cancer therapy.

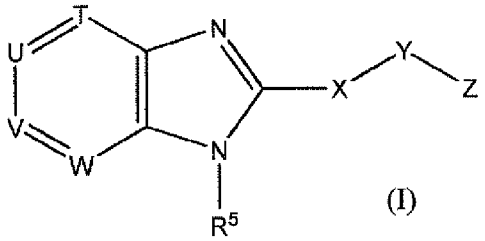
Activation of AMPK may also be useful to treat ischemic events in the brain (Blazquez, C. et.al., J. Neurochem. 73: 1674 (1999)); to prevent damage from reactive oxygen species (Zhou, M. et.al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 279: E622 (2000)); and to improve local circulatory systems (Chen, Z.-P., et.al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. FEBS Letters 443: 285 (1999)).

Compounds that activate AMPK are expected to be useful to treat type 2 diabetes mellitus, obesity, hypertension, dyslipidemia, cancer, and metabolic syndrome, as well as cardiovascular diseases, such as myocardial infarction and stroke, by improving glucose and lipid metabolism and by reducing body weight. There is a need for potent AMPK activators that have pharmacokinetic and pharmacodynamic properties suitable for use as human pharmaceuticals.

Benzimidazole compounds are disclosed in WO 2010/051206; WO 2010/051176; WO 2010/047982; WO 2010/036613; WO 93/07124; WO 95/29897; WO 98/39342; WO 98/39343; WO 00/03997; WO 00/14095; WO 01/53272; WO 01/53291; WO 02/092575; WO 02/40019; WO 03/018061; WO 05/002520; WO 05/018672; WO 06/094209; US 6,312,662; US 6,489,476; US 2005/0148643; DE 3 316 095; JP 6 298 731; EP 0 126 030; EP 0 128 862; EP 0 129 506; and EP 0 120 403. AMPK activators are disclosed in WO 08/006432; WO 05/051298; WO 05/020892; US 2007/015665; US 2007/032529; US 2006/287356; and US 2005/038068.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is concerned with novel benzimidazole derivatives of structural Formula I:



(I)

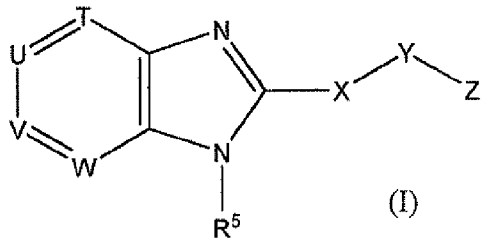
and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of structural formula I, and embodiments thereof, are activators of AMP-activated protein kinase (AMPK) and are useful in the treatment, prevention and suppression of diseases, disorders and conditions mediated by activation of AMP-activated protein kinase, such as Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, lipid disorders, obesity, hypertension, Metabolic Syndrome and atherosclerosis.

The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the compounds of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention also relates to methods for the treatment, control or prevention of disorders, diseases,

and conditions responsive to activation of AMP-activated protein kinase in a subject in need thereof by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to the use of compounds of the present invention for manufacture of a medicament useful in treating diseases, disorders and conditions responsive to the activation of AMP-activated protein kinase. The present invention is also concerned with treatment of these diseases, disorders and conditions by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the disease, disorder and condition. The invention is further concerned with processes for preparing the compounds of this invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is concerned with novel compounds of structural Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

T is selected from the group consisting of: CR^3, N and N-oxide;

U is selected from the group consisting of: CR^1, N and N-oxide;

V is selected from the group consisting of: CR^2, N and N-oxide;

W is selected from the group consisting of: CR^4, N and N-oxide,

provided that at least one of T, U, V and W is N or N-oxide;

X is absent or selected from:

(1) $-CH_2-$,

(2) -CHF-,

(3) $-CF_2-$,

(4) -S-,

(5) -O-,

(6) $-O-CH_2-$,

(7) -NH-,

(8) -C(O)-,

(9) -NHC(O)-,

(10) -C(O)NH-,

(11) $-NHSO_2-$,

(12) $-SO_2NH-$, and

(13) -CO_2-,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: hydroxy, halogen, NH_2, C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl, and wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from: C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl;

Y is selected from:

(1) C_{3-10}cycloalkyl,
(2) C_{3-10}cycloalkenyl,
(3) C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(4) C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(5) aryl, and
(6) heteroaryl,

wherein cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) oxo,
(2) –CN,
(3) –CF_3,
(4) –C_{1-6}alkyl,
(5) –$(CH_2)_t$-halogen,
(6) –$(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl,
(7) –$(CH_2)_nCO_2H$,
(8) –$(CH_2)_nOCOH$,
(9) –$(CH_2)_nCO_2R^i$,
(10) –$(CH_2)_nOCOR^i$,
(11) –$(CH_2)_nOH$,
(12) –$(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$,
(13) –$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(14) –$(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(15) –$(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$alkyl,
(16) –$(CH_2)_nNHSO_2R^i$,
(17) –$(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,
(18) –$(CH_2)_nSO_2NHR^g$,
(19) –$(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$,
(20) –$(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$,
(21) –$(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$,
(22) –$(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$,

(23) $-(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$,
(24) $-(CH_2)_nC_{3-10}$cycloalkyl-CO_2R^e,
(25) heteroaryl,
(26) $-C_{2-10}$cycloheteroalkenyl, and
(27) $-C_{2-10}$cycloheteroalkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

each R^1 and R^2 is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) CN,
(4) CF_3,
(5) $-C_{1-6}$alkyl,
(6) $-C_{2-6}$alkenyl,
(7) $-C_{2-6}$alkynyl,
(8) $-(CH_2)_pC_{3-10}$cycloalkyl,
(9) $-(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-aryl,
(10) $-(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-heteroaryl,
(11) $-(CH_2)_pC_{4-10}$cycloalkenyl,
(12) $-(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-aryl,
(13) $-(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-heteroaryl,
(14) $-(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkyl,
(15) $-(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkenyl,
(16) $-(CH_2)_p$aryl,
(17) $-(CH_2)_p$aryl-C_{1-8}alkyl,
(18) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkenyl,
(19) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl,
(20) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(21) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(22) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(23) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(24) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-aryl,
(25) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-heteroaryl,
(26) $-(CH_2)_p$aryl-C_{3-7}cycloalkyl,
(27) $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,

(28) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(29) -$(CH_2)_p$aryl-aryl,
(30) -$(CH_2)_p$aryl-heteroaryl,
(31) -$(CH_2)_p$heteroaryl,
(32) -C_{2-6}alkenyl-alkyl,
(33) -C_{2-6}alkenyl-aryl,
(34) -C_{2-6}alkenyl-heteroaryl,
(35) -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(36) -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(37) -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(38) -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl,
(39) -C_{2-6} alkynyl-$(CH_2)_{1-3}$-O-aryl,
(40) -C_{2-6}alkynyl-alkyl,
(41) -C_{2-6}alkynyl-aryl,
(42) -C_{2-6}alkynyl-heteroaryl,
(43) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(44) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(45) -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(46) -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl, and
(47) –C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$phenyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a,

provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, -CN, -CF_3, -C_{1-6}alkyl, –C_{2-6}alkenyl and–C_{2-6}alkynyl;

R^3 and R^4 are each independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) –C_{1-6}alkyl,
(4) –C_{2-6}alkenyl,
(5) –C_{2-6}alkynyl,
(6) –C_{3-10}cycloalkyl,
(7) –C_{3-10}cycloalkenyl,
(8) aryl,
(9) heteroaryl,

(10) –CN,
(11) –CF_3,
(12) –OH,
(13) -OC_{1-6}alkyl,
(14) –NH_2,
(15) –NHC_{1-6}alkyl,
(16) –$N(C_{1-6}alkyl)_2$,
(17) -SC_{1-6}alkyl,
(18) -SOC_{1-6}alkyl,
(19) –SO_2C_{1-6}alkyl,
(20) –$NHSO_2C_{1-6}$alkyl,
(21) –$NHC(O)C_{1-6}$alkyl,
(22) –SO_2NHC_{1-6}alkyl, and
(23) –$C(O)NHC_{1-6}$alkyl;

R^5 is selected from:
(1) hydrogen,
(2) -C_{1-6}alkyl,
(3) -CH_2CO_2H, and
(4) -$CH_2CO_2C_{1-6}$alkyl;

each R^a is independently selected from the group consisting of:
(1) -$(CH_2)_m$-halogen,
(2) oxo,
(3) -$(CH_2)_mOH$,
(4) -$(CH_2)_mN(R^j)_2$,
(5) -$(CH_2)_mNO_2$,
(6) -$(CH_2)_mCN$,
(7) -C_{1-6}alkyl,
(8) -$(CH_2)_mCF_3$,
(9) -$(CH_2)_mOCF_3$,
(10) -O-$(CH_2)_m$-OC_{1-6} alkyl,
(11) -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(12) -$(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$,
(13) -$(CH_2)_mOC_{1-6}$alkyl,
(14) -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-C_{3-7}cycloalkyl,
(15) -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(16) -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-aryl,
(17) -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-heteroaryl,

(18) -$(CH_2)_mSC_{1-6}$alkyl,
(19) -$(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$alkyl,
(20) -$(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$alkyl,
(21) -$(CH_2)_mSO_2C_{3-7}$cycloalkyl,
(22) -$(CH_2)_mSO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(23) -$(CH_2)_mSO_2$-aryl,
(24) -$(CH_2)_mSO_2$-heteroaryl,
(25) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{1-6}$alkyl,
(26) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl,
(27) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(28) -$(CH_2)_mSO_2NH$-aryl,
(29) -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroaryl,
(30) -$(CH_2)_mNHSO_2$-C_{1-6}alkyl,
(31) -$(CH_2)_mNHSO_2$-C_{3-7}cycloalkyl,
(32) -$(CH_2)_mNHSO_2$-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(33) -$(CH_2)_mNHSO_2$-aryl,
(34) -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroaryl,
(35) -$(CH_2)_mN(R^j)$-C_{1-6}alkyl,
(36) -$(CH_2)_mN(R^j)$--C_{3-7}cycloalkyl,
(37) -$(CH_2)_mN(R^j)$-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(38) -$(CH_2)_mN(R^j)$-C_{2-7}cycloheteroalkenyl,
(39) -$(CH_2)_mN(R^j)$-aryl,
(40) -$(CH_2)_mN(R^j)$-heteroaryl,
(41) -$(CH_2)_mC(O)R^f$,
(42) -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(43) -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$,
(44) -$(CH_2)_mCO_2H$,
(45) -$(CH_2)_mOCOH$,
(46) -$(CH_2)_mCO_2R^f$,
(47) -$(CH_2)_mOCOR^f$,
(48) -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkyl,
(49) -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkenyl,
(50) -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkyl,
(51) -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkenyl,
(52) -$(CH_2)_m$aryl, and
(53) -$(CH_2)_m$heteroaryl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -

$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl;

each R^b is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) $-C_{1-6}alkyl$,
(3) $-C_{3-6}cycloalkyl$,
(4) $-C_{3-6}cycloalkenyl$,
(5) $-C_{2-6}cycloheteroalkyl$,
(6) $-C_{2-6}cycloheteroalkenyl$,
(7) aryl,
(8) heteroaryl,
(9) $-(CH_2)t$-halogen,
(10) $-(CH_2)s$-OH,
(11) $-NO_2$,
(12) $-NH_2$,
(13) $-NH(C_{1-6}alkyl)$,
(14) $-N(C_{1-6}alkyl)_2$,
(15) $-OC_{1-6}alkyl$,
(16) $-(CH_2)qCO_2H$,
(17) $-(CH_2)qCO_2C_{1-6}alkyl$,
(18) $-CF_3$,
(19) -CN,
(20) $-SO_2C_{1-6}alkyl$, and
(21) $-(CH_2)sCON(R^e)_2$,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens;

each R^c is independently selected from:

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

(5) -$(CH_2)_rCN$,
(6) -C_{1-6}alkyl,
(7) -CF_3,
(8) -C_{1-6}alkyl-OH,
(9) -OCH_2OC_{1-6}alkyl,
(10) -$(CH_2)_rOC_{1-6}$alkyl,
(11) -OCH_2aryl,
(12) -$(CH_2)_rSC_{1-6}$alkyl,
(13) –$(CH_2)_rC(O)R^f$,
(14) –$(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$,
(15) -$(CH_2)_rCO_2H$,
(16) -$(CH_2)_rCO_2R^f$,
(17) -$(CH_2)_rC_{3-7}$cycloalkyl,
(18) -$(CH_2)_rC_{2-6}$cycloheteroalkyl,
(19) -$(CH_2)_r$aryl, and
(20) -$(CH_2)_r$heteroaryl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl and heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl and heteroaryl;

each R^e, R^g and R^h is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) –C_{1-6}alkyl, and
(3) –O-C_{1-6}alkyl,

wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

each R^j is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) C_{1-6}alkyl,
(3) C_{3-6}cycloalkyl,
(4) –$C(O)R^i$, and
(5) –SO_2R^i,

wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

each R^f and R^i is independently selected from:

(1) C_{1-6}alkyl,

(2) C_{4-7}cycloalkyl,

(3) C_{4-7}cycloalkenyl,

(4) C_{3-7}cycloheteroalkyl,

(5) C_{3-7}cycloheteroalkenyl,

(6) aryl, and

(7) heteroaryl,

wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0, 1, 2, or 3;

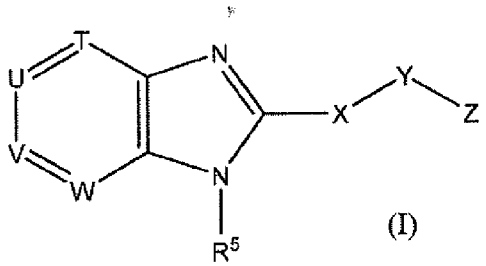
q is 0, 1, 2, 3 or 4;

r is 0, 1 or 2;

s is 0, 1, 2, 3 or 4; and

t is 0, 1, 2, 3 or 4.

In one embodiment of the present invention, the present invention is concerned with novel compounds of structural Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

T is selected from the group consisting of: CR^3, N and N-oxide;

U is selected from the group consisting of: CR^1, N and N-oxide;

V is selected from the group consisting of: CR^2, N and N-oxide;

W is selected from the group consisting of: CR^4, N and N-oxide,

provided that at least one of T, U, V and W is N or N-oxide;

X is absent or selected from: -CH_2-, -CHF-, -CF_2-, -S-, -O-, –O-CH_2-, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -$NHSO_2$-, -SO_2NH-, and -CO_2-, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: hydroxy, halogen, NH_2, C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl, and wherein each NH is unsubstituted or

substituted with 1 substituent selected from: C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl;

Y is selected from: C_{3-10}cycloalkyl, C_{3-10}cycloalkenyl, C_{2-10}cycloheteroalkyl, C_{2-10}cycloheteroalkenyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from: oxo, –CN, –CF_3, –C_{1-6}alkyl, –$(CH_2)_t$-halogen, –$(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl, –$(CH_2)_nCO_2H$, –$(CH_2)_nOCOH$, –$(CH_2)_nCO_2R^i$, –$(CH_2)_nOCOR^i$, –$(CH_2)_nOH$, –$(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, –$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, –$(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, –$(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$alkyl, –$(CH_2)_nNHSO_2R^i$, –$(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl, –$(CH_2)_nSO_2NHR^g$, –$(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$, –$(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$, –$(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$, –$(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$, –$(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$, –$(CH_2)_nC_{3-10}$cycloalkyl-$CO_2R^e$, heteroaryl, –$C_{2-10}$cycloheteroalkenyl, and –C_{2-10}cycloheteroalkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and -NH_2, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

each R^1 and R^2 is independently selected from: hydrogen, halogen, CN, CF_3, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -C_{2-6}alkynyl, -$(CH_2)_pC_{3-10}$cycloalkyl, -$(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-aryl, -$(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-heteroaryl, -$(CH_2)_pC_{4-10}$cycloalkenyl, -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-aryl, -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-heteroaryl, -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkenyl, -$(CH_2)_p$aryl, -$(CH_2)_p$aryl-C_{3-7}cycloalkyl, -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_p$aryl-aryl, -$(CH_2)_p$aryl-heteroaryl, -$(CH_2)_p$heteroaryl, -C_{2-6}alkenyl-alkyl, -C_{2-6}alkenyl-aryl, -C_{2-6}alkenyl-heteroaryl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkenyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl, -C_{2-6} alkynyl-$(CH_2)_{1-3}$-O-aryl, -C_{2-6}alkynyl-alkyl, -C_{2-6}alkynyl-aryl, -C_{2-6}alkynyl-heteroaryl, -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl, and –C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$phenyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –$N(C_{1-6}$alkyl$)_2$, wherein each alkyl, alkenyl and alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –$N(C_{1-6}$alkyl$)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a,

provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, -CN, -CF_3, -C_{1-6}alkyl, –C_{2-6}alkenyl and–C_{2-6}alkynyl;

R^3 and R^4 are each independently selected from: hydrogen, halogen, –C_{1-6}alkyl, –C_{2-6}alkenyl,

–C_{2-6}alkynyl, –C_{3-10}cycloalkyl, –C_{3-10}cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, –CN, –CF_3, –OH, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, –NHC_{1-6}alkyl, –$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -SC_{1-6}alkyl, -SOC_{1-6}alkyl, –SO_2C_{1-6}alkyl, –$NHSO_2C_{1-6}$alkyl, –$NHC(O)C_{1-6}$alkyl, –SO_2NHC_{1-6}alkyl, and –$C(O)NHC_{1-6}$alkyl;

R^5 is selected from: hydrogen, -C_{1-6}alkyl, -CH_2CO_2H, and -$CH_2CO_2C_{1-6}$alkyl;

each R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, oxo, -$(CH_2)_mOH$, -$(CH_2)_mN(R^j)_2$, -$(CH_2)_mNO_2$, -$(CH_2)_mCN$, -C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_mCF_3$, -$(CH_2)_mOCF_3$, -OCH_2OC_{1-6} alkyl, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mOC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m\text{-}C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m\text{-}C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-aryl, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-heteroaryl, -$(CH_2)_mSC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mSO_2C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mSO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mSO_2$-aryl, -$(CH_2)_mSO_2$-heteroaryl, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mSO_2NH$-aryl, -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroaryl, -$(CH_2)_mNHSO_2\text{-}C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mNHSO_2\text{-}C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mNHSO_2\text{-}C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mNHSO_2$-aryl, -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroaryl, -$(CH_2)_mC(O)R^f$, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mCO_2H$, -$(CH_2)_mOCOH$, -$(CH_2)_mCO_2R^f$, -$(CH_2)_mOCOR^f$, -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkenyl, -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkenyl, -$(CH_2)_m$aryl, and -$(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl;

each R^b is independently selected from: hydrogen, -C_{1-6}alkyl, –C_{3-6}cycloalkyl, –C_{3-6}cycloalkenyl, –C_{2-6}cycloheteroalkyl, –C_{2-6}cycloheteroalkenyl, aryl, heteroaryl, -$(CH_2)_t$-halogen, -$(CH_2)_s$-OH, –NO_2, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -OC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_qCO_2H$, -$(CH_2)_qCO_2C_{1-6}$alkyl, –CF_3, -CN, -SO_2C_{1-6}alkyl, and -$(CH_2)_sCON(R^e)_2$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens;

each R^c is independently selected from: halogen, oxo, -$(CH_2)_rOH$, -$(CH_2)_rN(R^e)_2$, -$(CH_2)_rCN$, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, -C_{1-6}alkyl-OH, -OCH_2OC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_rOC_{1-6}$alkyl, -OCH_2aryl, -$(CH_2)_rSC_{1-6}$alkyl, –$(CH_2)_rC(O)R^f$, –$(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_rCO_2H$, -$(CH_2)_rCO_2R^f$, -$(CH_2)_rC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_rC_{2-6}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_r$aryl, and -$(CH_2)_r$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, –

OH, -CN, -N(R^h)$_2$, -C$_{1-6}$alkyl, -OC$_{1-6}$alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C$_{1-6}$alkyl, -C$_{3-7}$cycloalkyl and heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -N(R^h)$_2$, -C$_{1-6}$alkyl, -OC$_{1-6}$alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C$_{1-6}$alkyl, -C$_{3-7}$cycloalkyl and heteroaryl;

each R^e, R^g and R^h is independently selected from: hydrogen, –C$_{1-6}$alkyl, and –O-C$_{1-6}$alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C$_{1-6}$alkyl, -OC$_{1-6}$alkyl, –NH_2, -NH(C$_{1-6}$alkyl), and -N(C$_{1-6}$alkyl)$_2$;

each R^j is independently selected from: hydrogen, C$_{1-6}$alkyl, C$_{3-6}$cycloalkyl, –C(O)R^i, and –SO_2R^i, wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C$_{1-6}$alkyl, -OC$_{1-6}$alkyl, –NH_2, -NH(C$_{1-6}$alkyl), and -N(C$_{1-6}$alkyl)$_2$;

each R^f and R^i is independently selected from: C$_{1-6}$alkyl, C$_{4-7}$cycloalkyl, C$_{4-7}$cycloalkenyl, C$_{3-7}$cycloheteroalkyl, C$_{3-7}$cycloheteroalkenyl, aryl, and heteroaryl, wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C$_{1-6}$alkyl, -OC$_{1-6}$alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C$_{1-6}$alkyl, -C$_{3-7}$cycloalkyl, and heteroaryl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4; m is 0, 1, 2, 3 or 4; p is 0, 1, 2, or 3; q is 0, 1, 2, 3 or 4; r is 0, 1 or 2; s is 0, 1, 2, 3 or 4; and t is 0, 1, 2, 3 or 4.

In another embodiment of the present invention, T is selected from the group consisting of: -CR^3-, N, and N-oxide. In a class of this embodiment, T is -CR^3-. In another class of this embodiment, T is selected from the group consisting of: N, and N-oxide. In another class of this embodiment, T is N. In another class of this embodiment, T is N-oxide.

In another embodiment of the present invention, U is selected from the group consisting of: -CR^1-, N, and N-oxide. In a class of this embodiment, U is –CR^1-. In another class of this embodiment, U is selected from the group consisting of: N, and N-oxide. In another class of this embodiment, U is N. In another class of this embodiment, U is selected from the group consisting of: N-oxide.

In another embodiment of the present invention, V is selected from the group consisting of: -CR^2-, N, and N-oxide. In a class of this embodiment, V is -CR^2-. In another class of this embodiment, V is selected from the group consisting of: N, and N-oxide. In another class of this embodiment, V is N. In another class of this embodiment, V is N-oxide.

In another embodiment of the present invention, W is selected from the group consisting of:-CR^4-, N, and N-oxide. In a class of this embodiment, W is selected from the group consisting of: -CR^4-. In another class of this embodiment, W is selected from the group consisting of: N, and N-oxide. In another class of this embodiment, W is N. In another class of this embodiment, W is N-oxide.

In another embodiment of the present invention, one of T and W is N or N-oxide, U is CR^1 and V is CR^2, provided that if W is N or N-oxide then R^1 is selected from hydrogen, halogen, -CN, $-CF_3$, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl and $-C_{2-6}$alkynyl, and if T is N or N-oxide then R^2 is selected from hydrogen, halogen, -CN, $-CF_3$, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl and $-C_{2-6}$alkynyl.

In another embodiment of the present invention, one of T and W is N or N-oxide, U is CR^1 and V is CR^2, provided that if W is N or N-oxide then R^1 is halogen, and if T is N or N-oxide then R^2 is halogen.

In another embodiment of the present invention, T is N or N-oxide; U is $-CR^1-$; V is $-CR^2-$; and W is $-CR^4-$. In a class of this embodiment, T is N or N-oxide; U is $-CR^1-$; V is $-CR^2-$, wherein R^2 is halogen; and W is $-CR^4-$. In another class of this embodiment, T is N; U is $-CR^1-$; V is $-CR^2-$, wherein R^2 is halogen; and W is $-CR^4-$.

In another embodiment of the present invention, one of T and W is N or N-oxide, U is CR^1 and V is CR^2, provided that if W is N or N-oxide then R^1 is halogen, and if T is N or N-oxide then R^2 is chloride.

In another embodiment of the present invention, T is N or N-oxide, U is CR^1, V is CR^2, and W is CR^4. In a subclass of this class, T is N, U is CR^1, V is CR^2, and W is CR^4. In another subclass of this class, T is N, U is CR^1, V is CR^2, W is CR^4, and R^2 is halogen. In another subclass of this class, T is N, U is CR^1, V is CR^2, W is CR^4, and R^2 is chloride. In another subclass of this class, T is N, U is CR^1, V is CR^2, W is CR^4, R^2 is chloride, and R^4 is hydrogen.

In another embodiment of the present invention, X is absent.

In another embodiment of the present invention, X is selected from: $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, -S-, -O-, $-O-CH_2-$, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, and $-CO_2-$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: hydroxy, halogen, NH_2, C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and $-CH_2$phenyl, and wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from: C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and $-CH_2$phenyl. In a class of this embodiment, X is absent or selected from: $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, -S-, -O-, $-O-CH_2-$, and -NH-. In another class of this embodiment, X is absent or selected from: $-CH_2-$, -O-, and $-O-CH_2-$. In another class of this embodiment, X is absent or selected from: -O-, and $-O-CH_2-$. In another class of this embodiment, X is selected from: -O-, and $-O-CH_2-$. In another class of this embodiment, X is -O-. In another class of this embodiment, X is $-O-CH_2-$. In another class of this embodiment, X is absent or selected from: -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, and $-CO_2-$.

In another embodiment of the present invention, X is -O-.

In another embodiment of the present invention, Y is selected from: C_{3-10}cycloalkyl, C_{3-10}cycloalkenyl, C_{2-10}cycloheteroalkyl, C_{2-10}cycloheteroalkenyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are

unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In a class of this embodiment, Y is selected from: C_{3-10}cycloalkyl, C_{2-10}cycloheteroalkyl, and aryl, wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and aryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In another class of this embodiment, Y is selected from: C_{3-10}cycloalkyl, C_{2-10}cycloheteroalkyl, and phenyl, wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In another class of this embodiment, Y is selected from: cyclohexyl, cyclobutyl, cyclopropyl, cyclopentyl, pyrrolidine, piperidine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran and phenyl, wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b.

In another class of this embodiment, Y is selected from: C_{3-7}cycloalkyl, and aryl, wherein each cycloalkyl and aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In a subclass of this class, Y is selected from: cyclohexyl, and phenyl, wherein each cycloalkyl, and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b.

In another class of this embodiment, Y is aryl, wherein each aryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In a subclass of this class, Y is phenyl, wherein each phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b.

In another class of this embodiment, Y is selected from: C_{3-10}cycloalkyl, wherein each cycloalkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In a subclass of this class, Y is cyclohexyl, wherein each cyclohexyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b.

In another embodiment of the present invention, Y is selected from: C_{3-7}cycloalkyl, C_{2-10}cycloheteroalkyl, and phenyl, wherein each cycloalkyl, cycloheteroalkyl, and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In a class of this embodiment, Y is selected from: cyclobutyl, cyclohexyl, 1, 4:3, 6-dianhydro-D-mannitol, tetrahydropyran, and phenyl, wherein each cyclobutyl, cyclohexyl, tetrahydropyran, and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In another class of this embodiment, Y is selected from: cyclobutyl, cyclohexyl, 1, 4:3, 6-dianhydro-D-mannitol, 2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan, tetrahydropyran, and phenyl, wherein each cyclobutyl, cyclohexyl, tetrahydropyran, and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In another class of this embodiment, Y is selected from: cyclobutyl, cyclohexyl, 2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan, tetrahydropyran, and phenyl, wherein each cyclobutyl, cyclohexyl, tetrahydropyran, and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b.

In another embodiment of the present invention, Y is selected from: C_{2-}

10cycloheteroalkyl, wherein each cycloheteroalkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b. In a class of this embodiment, Y is hexahydrofuro[3,2-b]furan. In another class of this embodiment, Y is 2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan.

In another embodiment of the present invention, Z is selected from: oxo, –CN, $–CF_3$, $–C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_t$-halogen, $–(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nCO_2H$, $–(CH_2)_nOCOH$, $–(CH_2)_nCO_2R^i$, $–(CH_2)_nOCOR^i$, $–(CH_2)_nOH$, $–(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $–(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $–(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nNHSO_2R^i$, $–(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nSO_2NHR^g$, $–(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$, $–(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$, $–(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$, $–(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC_{3-10}$cycloalkyl-CO_2R^e, heteroaryl, $–C_{2-10}$cycloheteroalkenyl, and $–C_{2-10}$cycloheteroalkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c.

In a class of this embodiment, Z is selected from: oxo, –CN, $–CF_3$, $–C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_t$-halogen, $–(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nCO_2H$, $–(CH_2)_nOCOH$, $–(CH_2)_nCO_2R^i$, $–(CH_2)_nOCOR^i$, $–(CH_2)_nOH$, $–(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $–(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $–(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nNHSO_2R^i$, $–(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nSO_2NHR^g$, $–(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$, $–(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$, $–(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$, $–(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC_{3-10}$cycloalkyl-CO_2R^e, heteroaryl, $–C_{2-10}$cycloheteroalkenyl, and $–C_{2-10}$cycloheteroalkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c.

In another class of this embodiment of the present invention, Z is selected from: oxo, $–CF_3$,$–C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_t$-halogen, $–(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nCO_2H$, $–(CH_2)_nOH$, $–(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $–(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl, and heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c; and wherein each alkyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c.

In another class of this embodiment of the present invention, Z is selected from: oxo, $–CF_3$, $–C_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_t$-halogen, $–(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl, $–(CH_2)_nOCOH$, $–(CH_2)_nCO_2H$, $–(CH_2)_nOH$, $–(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $–(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $–(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, and $–(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2

substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and -NH_2, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c.

In another class of this embodiment of the present invention, Z is selected from: oxo, –CF_3, –CH_3, –CH_2F, –$COCH_3$,–CO_2H, -OH, -CH_2OH, –$CH(CH_3)OH$, –$C(CH_3)_2OH$, -$C(O)N(OCH_3)(CH_3)$, –$C(O)(CH_2)NH_2$,), –$OC(O)CH(CH_3)NH_2$,and –SO_2CH_3, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and -NH_2, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c.

In another class of this embodiment of the present invention, Z is selected from: oxo, –CF_3, –C_{1-6}alkyl, –$(CH_2)_t$-halogen, –$(CH_2)_nCO_2H$, –$(CH_2)_nOH$, and –$(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and -NH_2, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c. In another class of this embodiment of the present invention, Z is selected from: oxo, –CF_3, –CH_3,–CH_2F, –CO_2H, -OH, -CH_2OH, –$CH(CH_3)OH$, –$C(CH_3)_2OH$, and –SO_2CH_3, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and -NH_2, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c.

In another class of this embodiment of the present invention, Z is selected from: oxo, –CF_3, –CH_3,–CH_2F, –CO_2H, -OH, -CH_2OH, –$CH(CH_3)OH$, –$C(CH_3)_2OH$, and –SO_2CH_3.

In another class of this embodiment, Z is selected from: oxo, CN, -$(CH_2)_nCO_2H$, -$(CH_2)_nCO_2R^i$, and -$(CH_2)_nOH$. In a subclass of this class, Z is selected from: oxo, CN, -CO_2H, -CO_2R^i, and -OH.

In another class of this embodiment, Z is selected from: -$(CH_2)_nCO_2H$, and -$(CH_2)_nCO_2R^i$. In a subclass of this class, Z is selected from: -CO_2H, and -CO_2R^i.

In another embodiment of this invention, Z is selected from: –$(CH_2)_nCO_2H$, and –$(CH_2)_nOH$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and -NH_2, and wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c. In a class of this embodiment, Z is selected from: –$(CH_2)_nCO_2H$, and –$(CH_2)_nOH$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, and -OH. In another class of this embodiment, Z is selected from: –$(CH_2)_nCO_2H$, and –$(CH_2)_nOH$. In another class of this embodiment, Z is selected from: –CO_2H, –OH, –CH_2OH, and –$C(CH_3)_2OH$. In another class of this embodiment, Z is selected from: –CO_2H, –CH_2OH, and –$C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, Z is -CO_2H.

In another embodiment of the present invention, Z is selected from: –$(CH_2)_nOH$, wherein

each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, and wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c. In a class of this embodiment, Z is selected from: $-(CH_2)_nOH$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, and -OH. In another class of this embodiment Z is selected from: $-(CH_2)_nOH$. In another class of this embodiment, Z is selected from: –OH, $-CH_2OH$, and $-C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, Z is selected from: $-(CH_2)_t$-halogen, and $-(CH_2)_nOH$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$. In a class of this embodiment, Z is selected from: $-(CH_2)_t$-halogen, and $-(CH_2)_nOH$. In a class of this embodiment, Z is selected from: -halogen and –OH. In another class of this embodiment, Z is selected from: fluorine and –OH. In another class of this embodiment, Z is halogen. In another class of this embodiment, Z is fluorine. In another class of this embodiment, Z is –OH.

In another embodiment of this invention, Z is selected from: $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_t$-halogen, and $-(CH_2)_nOH$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, and wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c. In a class of this embodiment, Z is selected from: $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_t$-halogen, and $-(CH_2)_nOH$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, and -OH. In another class of this embodiment, Z is selected from: $-(CH_2)_nCO_2H$, halogen and $-(CH_2)_nOH$. In another class of this embodiment, Z is selected from: $-CO_2H$, F, –OH, $-CH_2OH$, and $-C(CH_3)_2OH$. In another class of this embodiment, Z is selected from: $-CO_2H$, F, -OH, $-CH_2OH$, and $-C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, each R^1 and R^2 is independently selected from: hydrogen, halogen, CN, CF_3, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -C_{2-6}alkynyl, -$(CH_2)_pC_{3-10}$cycloalkyl, -$(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-aryl, -$(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-heteroaryl, -$(CH_2)_pC_{4-10}$cycloalkenyl, -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-aryl, -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-heteroaryl, -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkenyl, -$(CH_2)_p$aryl, -$(CH_2)_p$aryl-C_{3-7}cycloalkyl, -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_p$aryl-aryl, -$(CH_2)_p$aryl-heteroaryl, -$(CH_2)_p$heteroaryl, -C_{2-6}alkenyl-alkyl, -C_{2-6}alkenyl-aryl, -C_{2-6}alkenyl-heteroaryl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkenyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl, -C_{2-6} alkynyl-$(CH_2)_{1-3}$-O-aryl, -C_{2-6}alkynyl-alkyl, -C_{2-6}alkynyl-aryl, -C_{2-6}alkynyl-heteroaryl, -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl, and –C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$phenyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, wherein each alkyl, alkenyl and alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –

NHC_{1-6}alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, -CN, $-CF_3$, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl and $-C_{2-6}$alkynyl. In a class of this embodiment of the present invention, each R^1 and R^2 is independently selected from: halogen, $-(CH_2)_pC_{4-10}$cycloalkenyl, $-(CH_2)_p$aryl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{3-7}cycloalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-aryl, $-(CH_2)_p$aryl-heteroaryl, $-(CH_2)_p$heteroaryl, $-C_{2-6}$alkynyl-aryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of halogen.

In another class of this embodiment of the present invention, each R^1 and R^2 is independently selected from: halogen, $-C_{4-10}$cycloalkenyl, -aryl, -aryl-C_{3-7}cycloalkyl, -aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl, $-C_{2-6}$alkynyl-aryl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, each R^1 and R^2 is independently selected from: halogen, $-C_{4-10}$cycloalkenyl, -phenyl, -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -phenyl-heteroaryl, -heteroaryl, $-C_{2-6}$alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, each R^1 and R^2 is independently selected from: Cl, F, cyclohexenyl, -phenyl, phenyl-cyclopropyl, phenyl-piperazine, phenyl-pyrrolidine, -phenyl-phenyl, phenyl-triazole, phenyl-thiazole, phenyl-pyrazole, phenyl-oxadiazole, phenyl-furan, -pyridine, benzodioxole, indole, azaindole, benzofuran, benzopyrazole, benzodioxane, tetrahydroisoquinoline, azabenzimidazole, $-C_{2-}$alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-}$

6alkyl)2, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from Ra, provided that at least one of and only one of R1 and R2 is selected from the group consisting of Cl and F. In another class of this embodiment of the present invention, each R1 and R2 is independently selected from: Cl, cyclohexenyl, -phenyl, phenyl-cyclopropyl, phenyl-piperazine, phenyl-pyrrolidine, -phenyl-phenyl, phenyl-triazole, phenyl-thiazole, phenyl-pyrazole, phenyl-oxadiazole, phenyl-furan, -pyridine, benzodioxole, indole, azaindole, benzofuran, benzopyrazole, benzodioxane, tetrahydroisoquinoline, -C2-alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from Ra, provided that at least one of and only one of R1 and R2 is Cl.

In another class of this embodiment of the present invention, R1 is independently selected from: $-(CH_2)_pC_{4-10}$cycloalkenyl, $-(CH_2)_p$aryl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{3-7}cycloalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-aryl, $-(CH_2)_p$aryl-heteroaryl, $-(CH_2)_p$heteroaryl, $-C_{2-6}$alkynyl-aryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from Ra, and R2 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, R1 is independently selected from: $-C_{4-10}$cycloalkenyl, -aryl, -aryl-C_{3-7}cycloalkyl, -aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl, $-C_{2-6}$alkynyl-aryl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from Ra, and R2 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, R1 is independently selected from: $-C_{4-10}$cycloalkenyl, -phenyl, -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -phenyl-heteroaryl, -heteroaryl, $-C_{2-6}$alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from Ra, and R2 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, R1 is independently

selected from: cyclohexenyl, -phenyl, phenyl-cyclopropyl, phenyl-piperazine, phenyl-pyrrolidine, -phenyl-phenyl, phenyl-triazole, phenyl-thiazole, phenyl-pyrazole, phenyl-oxadiazole, phenyl-furan, -pyridine, benzodioxole, indole, azaindole, benzofuran, benzopyrazole, benzodioxane, tetrahydroisoquinoline, -C_2-alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^2 is selected from the group consisting of Cl and F. In another class of this embodiment of the present invention, R^1 is independently selected from: cyclohexenyl, -phenyl, phenyl-cyclopropyl, phenyl-piperazine, phenyl-pyrrolidine, -phenyl-phenyl, phenyl-triazole, phenyl-thiazole, phenyl-pyrazole, phenyl-oxadiazole, phenyl-furan, -pyridine, benzodioxole, indole, azaindole, benzofuran, benzopyrazole, benzodioxane, tetrahydroisoquinoline, -C_2-alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^2 is Cl.

In another embodiment of the present invention, each R^1 and R^2 is independently selected from: halogen, -C_{4-10}cycloalkenyl, -phenyl, -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, –phenyl-aryl, -phenyl-heteroaryl, -heteroaryl, and -C_{2-6}alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of halogen. In another class of the embodiment, each R^1 and R^2 is independently selected from: halogen, -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, and –phenyl-aryl, wherein each cycloheteroalkyl, aryl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another class of the embodiment, each R^1 and R^2 is independently selected from: halogen, -phenyl-pyrrolidine, and –phenyl-phenyl, wherein each pyrrolidine and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another class of the embodiment, each R^1 is independently selected from: -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, and –phenyl-aryl, wherein each cycloheteroalkyl, aryl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^2

is selected from the group consisting of halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another class of the embodiment, each R^1 is independently selected from: -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, and –phenyl-phenyl, wherein each cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^2 is selected from the group consisting of halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another class of the embodiment, each R^1 is independently selected from: -phenyl-pyrrolidine, and –phenyl-phenyl, wherein each pyrrolidine and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^2 is selected from the group consisting of halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another class of this embodiment of the present invention, R^2 is independently selected from: -$(CH_2)_p$$C_{4-10}$cycloalkenyl, -$(CH_2)_p$aryl, -$(CH_2)_p$aryl-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_p$aryl-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_p$aryl-aryl, -$(CH_2)_p$aryl-heteroaryl, -$(CH_2)_p$heteroaryl, -$C_{2-6}$alkynyl-aryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^1 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, R^2 is independently selected from: -C_{4-10}cycloalkenyl, -aryl, -aryl-C_{3-7}cycloalkyl, -aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl, -C_{2-6}alkynyl-aryl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^1 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, R^2 is independently selected from: -C_{4-10}cycloalkenyl, -phenyl, -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -phenyl-phenyl, -phenyl-heteroaryl, -heteroaryl, -C_{2-6}alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^1 is selected from the group consisting of halogen. In another class of this embodiment of the present invention, R^2 is independently selected from: cyclohexenyl, -phenyl, phenyl-cyclopropyl, phenyl-piperazine, phenyl-pyrrolidine, -phenyl-phenyl, phenyl-triazole, phenyl-thiazole, phenyl-pyrazole, phenyl-oxadiazole, phenyl-furan, -pyridine, benzodioxole, indole, azaindole, benzofuran, benzopyrazole, benzodioxane, tetrahydroisoquinoline, -C_2-alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted

or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^1 is selected from the group consisting of Cl and F. In another class of this embodiment of the present invention, R^2 is independently selected from: cyclohexenyl, -phenyl, phenyl-cyclopropyl, phenyl-piperazine, phenyl-pyrrolidine, -phenyl-phenyl, phenyl-triazole, phenyl-thiazole, phenyl-pyrazole, phenyl-oxadiazole, phenyl-furan, -pyridine, benzodioxole, indole, azaindole, benzofuran, benzopyrazole, benzodioxane, tetrahydroisoquinoline, $-C_2$-alkynyl-phenyl, wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and R^1 is Cl.

In another embodiment of the present invention, each R^1 is independently selected from: $-(CH_2)_p$aryl-C_{1-8}alkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkenyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-aryl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-heteroaryl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, $-(CH_2)_p$aryl-aryl, and $-(CH_2)_p$aryl-heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, paryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a.

In another embodiment of the present invention, each R^1 is independently selected from: $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, $-(CH_2)_p$aryl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, $-(CH_2)_p$aryl-aryl, and $-(CH_2)_p$aryl-heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a.

In another embodiment of the present invention, each R^1 is independently selected from: -phenyl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl, -phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, biphenyl, and -phenyl-heteroaryl, wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, biphenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected

from R^a.

In another embodiment of the present invention, each R^1 is independently selected from: -phenyl-C_2alkynylC_{1-5}alkyl, -phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, biphenyl, and -phenyl-heteroaryl, wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, phenyl, biphenyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a. In another embodiment of the present invention, each R^1 is independently selected from: phenyl-C_2alkynylC_{1-5}alkyl, phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl, phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, phenyl-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole, biphenyl, phenyl-pyridine, wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, phenyl, biphenyl dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole and pyridine is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a. In another embodiment of the present invention, each R^1 is independently selected from: phenyl-C_2alkynyl-$CH(OH)CH_3$, phenyl-C_2alkynyl-CH_2CH_2OH, phenyl-C_2alkynyl-$C(CH_3)_2OH$, phenyl-C_2alkynyl-CH_2OH, phenyl-C_2alkynyl-$CH_2CH_2CH_2OH$, phenyl-C_2alkynyl-$(CH_2)_4CH_3$, phenyl-C_2alkynyl-CH_2CH_2-NH-pyrimidine, and phenyl-C_2alkynyl-$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, phenyl-C_2alkynyl-cyclopentyl, phenyl-C_2alkynyl-cyclopentyl-OH, phenyl-C_3alkynyl-cyclopentyl, phenyl-C_2alkynyl-cyclohexyl, phenyl-C_3alkynyl-morpholine, phenyl-C_2alkynyl-piperidine, phenyl-C_3alkynyl-pyrrolidine-OH, phenyl-C_3alkynyl-piperazine-CH_3, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2OH$, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2F$, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-CH_2cyclopropyl, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-CH_2CF_3, and phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-SO_2NH-cyclopropyl, biphenyl, biphenyl-pyrazole, biphenyl-pyrazole-CH_3, biphenyl-pyrazole-cyclopropyl, biphenyl-pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2OH$, biphenyl-imidazole, biphenyl-imidazole-CH_3, biphenyl-oxazole, biphenyl-oxadiazole, biphenyl-oxadiazole-CH_3, biphenyl-oxadiazole-cyclopropyl, biphenyl-oxadiazole-CF_3, biphenyl-oxadiazole-OH, biphenyl-thiazole, biphenyl-triazole, biphenyl-tetrazole, biphenyl-dihydroimidazole, biphenyl-tetrahydropyrimidine, phenyl-pyridine, phenyl-pyridine-triazole, phenyl-pyridine-tetrazole, phenyl-pyridine-pyrazole, and phenyl-pyridine-pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, each R^1 is independently selected from: -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, biphenyl, -phenyl-heteroaryl, wherein each cycloheteroalkenyl, phenyl, biphenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a. In a class of this embodiment, each R^1 is independently selected from: -phenyl-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole, biphenyl, -phenyl-pyridine, wherein each phenyl, dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole, biphenyl, and pyridine, is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a. In a subclass of this class, each R^1 is independently selected from: phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole,

phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2OH$, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2F$, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-CH_2cyclopropyl, phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-CH_2CF_3, and phenyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-SO_2NH-cyclopropyl, biphenyl, biphenyl-pyrazole, biphenyl-pyrazole-CH_3, biphenyl-pyrazole-cyclopropyl, biphenyl-pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2OH$, biphenyl-imidazole, biphenyl-imidazole-CH_3, biphenyl-oxazole, biphenyl-oxadiazole, biphenyl-oxadiazole-CH_3, biphenyl-oxadiazole-cyclopropyl, biphenyl-oxadiazole-CF_3, biphenyl-oxadiazole-OH, biphenyl-thiazole, biphenyl-triazole, biphenyl-tetrazole, biphenyl-dihydroimidazole, biphenyl-tetrahydropyrimidine, phenyl-pyridine, phenyl-pyridine-triazole, phenyl-pyridine-tetrazole, phenyl-pyridine-pyrazole, and phenyl-pyridine-pyrazole-$CH_2C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, each R^1 and R^2 is independently selected from: halogen, -C_{4-10}cycloalkenyl, -phenyl, phenyl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl, phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl, phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, –phenyl-aryl, -phenyl-heteroaryl, -heteroaryl, and -C_{2-6}alkynyl-phenyl, and wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the present invention, R^1 is independently selected from: -C_{4-10}cycloalkenyl, -phenyl, phenyl-C_2alkynylC_{1-5}alkyl, phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl, phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl, -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl, -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, –phenyl-phenyl, -phenyl-heteroaryl, -heteroaryl, and -C_{2-6}alkynyl-phenyl, wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a. In another embodiment of the present invention, R^1 is independently selected from: -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl, –phenyl-phenyl, and -phenyl-heteroaryl, wherein each cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, heteroaryl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a.

In another embodiment of the present invention, R^3 and R^4 are each independently selected from: hydrogen, halogen, –C_{1-6}alkyl, –C_{2-6}alkenyl, –C_{2-6}alkynyl, –C_{3-10}cycloalkyl, –C_{3-10}cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, –CN, –CF_3, –OH, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, –NHC_{1-6}alkyl, –$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -SC_{1-6}alkyl, -SOC_{1-6}alkyl, –SO_2C_{1-6}alkyl, –$NHSO_2C_{1-6}$alkyl, –$NHC(O)C_{1-6}$alkyl, –SO_2NHC_{1-6}alkyl, and –$C(O)NHC_{1-6}$alkyl.

In another embodiment of the present invention, each R^3 is absent or independently selected from: hydrogen, halogen, -C_{1-6} alkyl, -C_{2-6} alkenyl, -C_{2-6} alkynyl, -C_{3-10}cycloalkyl, -C_{3-10}cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, -CN, -CF_3, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -NHC_{1-6}alkyl, -

$N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-SOC_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHC(O)C_{1-6}alkyl$, $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, and $-C(O)NHC_{1-6}alkyl$. In a class of this embodiment, each R^3 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl, $-C_{2-6}$ alkynyl, $-C_{3-10}$cycloalkyl, $-C_{3-10}$cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, -CN, $-CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}alkyl$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-SOC_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHC(O)C_{1-6}alkyl$, $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, and $-C(O)NHC_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^3 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl, $-C_{2-6}$ alkynyl, -CN, $-CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}alkyl$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-SOC_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHC(O)C_{1-6}alkyl$, $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, and $-C(O)NHC_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^3 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, -CN, $-CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}alkyl$, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$. In another class of this embodiment, each R^3 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, -CN, $-CF_3$, -OH, and $-OC_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^3 is independently selected from: hydrogen, and-C_{1-6} alkyl. In another class of this embodiment, each R^3 is hydrogen. In another class of this embodiment, each R^3 is $-C_{1-6}$ alkyl.

In another embodiment of the present invention, R^3 is hydrogen or absent. In a class of this embodiment, R^3 is hydrogen. In another class of this embodiment of the present invention, R^3 is absent.

In another embodiment of the present invention, each R^4 is absent or independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl, $-C_{2-6}$ alkynyl, $-C_{3-10}$cycloalkyl, $-C_{3-10}$cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, -CN, $-CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}alkyl$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-SOC_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHC(O)C_{1-6}alkyl$, $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, and $-C(O)NHC_{1-6}alkyl$. In a class of this embodiment, each R^4 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl, $-C_{2-6}$ alkynyl, $-C_{3-10}$cycloalkyl, $-C_{3-10}$cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, -CN, $-CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}alkyl$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-SOC_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHC(O)C_{1-6}alkyl$, $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, and $-C(O)NHC_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^4 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl, $-C_{2-6}$ alkynyl, -CN, $-CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}alkyl$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SC_{1-6}alkyl$, $-SOC_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHC(O)C_{1-6}alkyl$, $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, and $-C(O)NHC_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^4 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$ alkyl, -CN, $-CF_3$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}alkyl$, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$. In another class of this embodiment, each R^4 is independently selected from: hydrogen, halogen, $-C_{1-6}$alkyl, -CN, $-CF_3$, -OH, and $-OC_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^4 is independently selected from: hydrogen, and-C_{1-6}alkyl. In another class of this embodiment, each R^4 is hydrogen. In another class of this

embodiment, each R^4 is -C_{1-6}alkyl.

In another embodiment of the present invention, R^4 is hydrogen or absent. In a class of this embodiment, R^4 is hydrogen. In another class of this embodiment of the present invention, R^4 is absent.

In another embodiment of the present invention, R^5 is selected from the group consisting of: hydrogen, -C_{1-6} alkyl, -CH_2CO_2H, and -$CH_2CO_2C_{1-6}$alkyl. In a class of this embodiment, R^5 is selected from the group consisting of: hydrogen, and -C_{1-} alkyl. In another class of this embodiment, R^5 is hydrogen.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: -$(CH_2)_m$-halogen, oxo, -$(CH_2)_mOH$, -$(CH_2)_mN(R^j)_2$, -$(CH_2)_mNO_2$, -$(CH_2)_mCN$, -C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_mCF_3$, -$(CH_2)_mOCF_3$, -O-$(CH_2)_m$-OC_{1-6} alkyl, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mOC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-aryl, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-heteroaryl, -$(CH_2)_mSC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mSO_2C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mSO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mSO_2$-aryl, -$(CH_2)_mSO_2$-heteroaryl, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mSO_2NH$-aryl, -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroaryl, -$(CH_2)_mNHSO_2$-$C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mNHSO_2$-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mNHSO_2$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mNHSO_2$-aryl, -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroaryl, -$(CH_2)_mN(R^j)$-$C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mN(R^j)$--$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mN(R^j)$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mN(R^j)$-$C_{2-7}$cycloheteroalkenyl, -$(CH_2)_mN(R^j)$-aryl, -$(CH_2)_mN(R^j)$-heteroaryl, -$(CH_2)_mC(O)R^f$, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mCO_2H$, -$(CH_2)_mOCOH$, -$(CH_2)_mCO_2R^f$, -$(CH_2)_mOCOR^f$, -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkenyl, -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkenyl, -$(CH_2)_m$aryl, and -$CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}$alkyl), -$N(C_{1-6}$alkyl$)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}$alkyl), -$N(C_{1-6}$alkyl$)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl.

In another embodiment of the present invention, each R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, oxo, -$(CH_2)_mOH$, -$(CH_2)_mN(R^j)_2$, -$(CH_2)_mNO_2$, -$(CH_2)_mCN$, -C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_mCF_3$, -$(CH_2)_mOCF_3$, -OCH_2OC_{1-6} alkyl, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mOC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-aryl, -$(CH_2)_mO$-

$(CH_2)_m$-heteroaryl, -$(CH_2)_m$SC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_m$S(O)C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2$-aryl, -$(CH_2)_m$$SO_2$-heteroaryl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-aryl, -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-heteroaryl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-aryl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$NH-heteroaryl, -$(CH_2)_m$C(O)$R^f$, -$(CH_2)_m$C(O)N(Ri)2, -$(CH_2)_m$N(Ri)C(O)N(Ri)2, -$(CH_2)_m$$CO_2$H, -$(CH_2)_m$OCOH, -$(CH_2)_m$$CO_2R^f$, -$(CH_2)_m$$OCOR^f$, -$(CH_2)_m$$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$C_{3-7}$cycloalkenyl, -$(CH_2)_m$$C_{2-6}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$C_{2-6}$cycloheteroalkenyl, -$(CH_2)_m$aryl, and -$(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl.

In a class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$N(Ri)2, -$(CH_2)_m$CN, -C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$(CH_2)_m$$OCF_3$, -$(CH_2)_m$C(O)N(Ri)2, -$(CH_2)_mOC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$C(O)$R^f$, -$(CH_2)_m$$CO_2$H, -$(CH_2)_m$$CO_2R^f$,-$(CH_2)_m$$C_{3-7}$cycloalkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl,and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl.

In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, -$(CH_2)_m$OH, -N(Ri)2, -CN, -C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$OCF_3$, -$(CH_2)_m$C(O)N(Ri)2, -$(CH_2)_mOC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$SO_2C_{1-6}$alkyl, -$SO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$SO_2NHC_{1-6}$alkyl, -$SO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$NHSO_2$-$C_{1-6}$alkyl, -C(O)$R^f$, -$CO_2$H, -$CO_2R^f$, -$C_{3-7}$cycloalkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -

$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl.

In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, $-(CH_2)_mOH$, $-N(R^i)_2$, -CN, $-C_{1-6}alkyl$, $-(CH_2)_mCF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^i)_2$, $-(CH_2)_mOC_{1-6}alkyl$, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{3-7}cycloalkyl$, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{2-7}cycloheteroalkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{2-7}cycloheteroalkyl$, $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, $-SO_2NHC_{3-7}cycloalkyl$, $-NHSO_2-C_{1-6}alkyl$, $-C(O)R^f$, $-CO_2H$, $-CO_2R^f$, $-C_{3-7}cycloalkyl$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -OH, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$ and halogen, and wherein alkyl, cycloalkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: $-C_{1-6}alkyl$, halogen, $-SO_2C_{1-6}alkyl$,and $-C_{3-7}cycloalkyl$.

In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: F, Cl, Br, $-C(CH_3)_2OH$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CHF_2$, $CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2$-OH, $-N(CH_3)_2$, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$ $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ $-OCF_3$ -C(O)NH-cyclopropyl $-OCH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3-SO_2CH_3$, OCH_2CH_2F, $-CH_2OCH_3$ -O-cyclobutyl, -O-cyclopentyl, -O-azetidine, -O-CH_2-dioxolane, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$ $-SO_2$-pyrrolidine, $-SO_2$-azetidine $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NHC(CH_3)_3$, $-SO_2NH$-cyclopropyl, $-NHSO_2-CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, C(O)-pyrrolidine, -C(O)-morpholine, $-CO_2H$, $-CO_2-CH(CH_3)_2$, $-CO_2-C(CH_3)_3$, and cyclopropyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -OH, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$ and halogen, and wherein alkyl, cycloalkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: $-C_{1-6}alkyl$, halogen, $-SO_2C_{1-6}alkyl$,and $-C_{3-7}cycloalkyl$.

In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: F, Cl, Br, $-C(CH_3)_2OH$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CHF_2$, $CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2$-OH, $-N(CH_3)_2$, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$ $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ $-OCF_3$ -C(O)NH-cyclopropyl $-OCH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3-SO_2CH_3$, OCH_2CH_2F, $-CH_2OCH_3$ -O-cyclobutyl, -O-cyclopentyl, -O-azetidine, -O-CH_2-dioxolane, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$ $-SO_2$-pyrrolidine, $-SO_2$-azetidine $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NHC(CH_3)_3$, $-SO_2NH$-cyclopropyl, $-NHSO_2-CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, C(O)-pyrrolidine, -C(O)-morpholine, $-CO_2H$, $-CO_2-CH(CH_3)_2$, $-CO_2-C(CH_3)_3$, and cyclopropyl.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, oxo, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mN(R^i)_2$, $-(CH_2)_mNO_2$, $-(CH_2)_mCN$, -

C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$(CH_2)_m$$OCF_3$, -$OCH_2OC_{1-6}$ alkyl, -OCH_2-aryl, -$(CH_2)_m$C(=N-OH)N(R^j)$_2$, -$(CH_2)_m$$OC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$O-aryl, -$(CH_2)_m$$SC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$S(O)$C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2$-aryl, -$(CH_2)_m$$SO_2$-heteroaryl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-aryl, -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-heteroaryl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-aryl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$NH-heteroaryl, -$(CH_2)_m$C(O)$R^f$, -$(CH_2)_m$C(O)N($R^j$)$_2$, -$(CH_2)_m$N($R^j$)C(O)N($R^j$)$_2$, -$(CH_2)_m$$CO_2H$, -$(CH_2)_m$OCOH, -$(CH_2)_m$$CO_2R^f$, -$(CH_2)_mOCOR^f$, -$(CH_2)_m$$C_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$C_{3-7}$cycloalkenyl, -$(CH_2)_m$$C_{2-6}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$C_{2-6}$cycloheteroalkenyl, -$(CH_2)_m$aryl, and -$(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl.

In a class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$N(R^j)$_2$, -$(CH_2)_m$CN, -C_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$(CH_2)_m$$OC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$$SO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-$C_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_m$C(O)$R^f$, and -$(CH_2)_m$$CO_2H$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl.

In a subclass of this class, each R^a is independently selected from the group consisting of: halogen, -$(CH_2)_m$OH, -N(R^j)$_2$, -CN, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, -OC_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{2-7}cycloheteroalkyl, -SO_2NHC_{1-6}alkyl, -SO_2NHC_{3-7}cycloalkyl, -$NHSO_2$-C_{1-6}alkyl, -C(O)R^f, and -CO_2H, wherein each alkyl, cycloalkyl, and cycloheteroalkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl. In another subclass of this class, each R^a is independently selected from the group consisting of: F, Cl, -CH_2OH, -OH, -N(CH_3)$_2$, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -

$C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(OH)CHF_2$, $-CH(OCH_3)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2$-azetidine, $-SO_2$-pyrrolidine, $-SO_2NH$-tert-butyl, $-SO_2NH$-cyclopropyl, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, and $-CO_2H$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}alkyl$, $-C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}alkyl$. In a subclass of this class, each R^a is independently selected from the group consisting of: F, Cl, $-CH_2OH$, $-OH$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(OH)CHF_2$, $-CH(OCH_3)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2$-azetidine, $-SO_2$-pyrrolidine, $-SO_2NH$-tert-butyl, $-SO_2NH$-cyclopropyl, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, and $-CO_2H$. In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-SO_2C_{1-6}alkyl$, and $-NHSO_2$-$C_{1-6}alkyl$, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, or 3 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, and $-CO_2C_{1-6}alkyl$. In a subclass of this class, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, and $-NHSO_2CH_3$, wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, or 3 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, and $-CO_2C_{1-6}alkyl$. In another subclass of this class, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, and $-NHSO_2CH_3$. In another subclass of this class, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-SO_2CH_3$ and $-NHSO_2CH_3$.

In another embodiment of the present invention, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mNHSO_2$-$C_{1-6}alkyl$, and $-(CH_2)_mSO_2C_{1-6}alkyl$. In a class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-CN$, $-NHSO_2$-$C_{1-6}alkyl$, and $-SO_2C_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-CN$, $-NHSO_2CH_3$, and $-SO_2C_{1-6}alkyl$.

In another embodiment of the present invention, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mNHSO_2$-$C_{1-6}alkyl$, and $-(CH_2)_mSO_2C_{1-6}alkyl$. In a class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-CN$, $-NHSO_2$-$C_{1-6}alkyl$, and $-SO_2C_{1-6}alkyl$. In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-CN$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, and $-SO_2CH(CH_3)_2$. In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: $-CN$, $-NHSO_2CH_3$ and $-SO_2CH_3$.

In another embodiment of the present invention, each R^a is independently selected from

the group consisting of: -$(CH_2)_mCN$, and -$(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$alkyl. In a class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: -CN, and -SO_2C_{1-6}alkyl. In another class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: -CN and -SO_2CH_3.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of:-$(CH_2)_m$-halogen, -$(CH_2)_mOH$, -$(CH_2)_mCF_3$, -O-$(CH_2)_m$-OC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mN(R^j)$-heteroaryl, -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkenyl, and -$(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In a class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -C_{1-6}alkyl, and each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -C_{1-6}alkyl, and each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, and -C_{3-7}cycloalkyl. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -CH_3, and each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, -CF_3, cyclopropyl, cyclohexyl, and cyclopentyl. In another class of this embodiment, each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: -CH_2CH_2F, -OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_2CF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -SO_2NHcyclopropyl, -NH-pyrimidine, -CH_2cyclopropyl, 2,5 dihydro 1H imidazole, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, tetrazole, and oxadiazole, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -C_{1-6}alkyl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2,

$-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In a class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: $-C_{1-6}$alkyl, and each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: $-C_{1-6}$alkyl, and each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, $-C_{1-6}$alkyl, $-CF_3$, and $-C_{3-7}$cycloalkyl. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: $-CH_3$, and each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_3$, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, cyclopropyl, cyclohexyl, and cyclopentyl. In another class of this embodiment, each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: $-(CH_2)_mOH$, and $-(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In a class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: $-C_{1-6}$alkyl, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: $-C_{1-6}$alkyl, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, $-C_{1-6}$alkyl, $-CF_3$, and $-C_{3-7}$cycloalkyl. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: $-CH_3$, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_3$, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, cyclopropyl, cyclohexyl, and cyclopentyl. In another class of this embodiment, each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or

4 substituents selected from: -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: -OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, tetrazole, and oxadiazole, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -$C_{1-6}alkyl$, -$OC_{1-6}alkyl$, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -$CO_2C_{1-6}alkyl$, -$C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -$C_{1-6}alkyl$, -$OC_{1-6}alkyl$, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -$CO_2C_{1-6}alkyl$, -$SO_2C_{1-6}alkyl$, -$C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In a class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -$C_{1-6}alkyl$, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -$C_{1-6}alkyl$, -$OC_{1-6}alkyl$, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -$CO_2C_{1-6}alkyl$, -$SO_2C_{1-6}alkyl$, -$C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -$C_{1-6}alkyl$, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -$C_{1-6}alkyl$, -CF_3, and -$C_{3-7}cycloalkyl$. In another class of this embodiment, each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -CH_3, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, -CF_3, cyclopropyl, cyclohexyl, and cyclopentyl. In another class of this embodiment, each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: -$(CH_2)_m$-halogen, -$(CH_2)_mOH$, -$(CH_2)_m$ -$N(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$ -CN, --$(CH_2)_m$ $C_{1-6}alkyl$, --$(CH_2)_m$ OCF_3, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-$C_{3-7}cycloalkyl$, -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-$C_{2-7}cycloheteroalkyl$, --$(CH_2)_m$ $SO_2C_{1-6}alkyl$, --$(CH_2)_m$ $SO_2C_{2-7}cycloheteroalkyl$, --$(CH_2)_m$ $SO_2NHC_{1-6}alkyl$, --$(CH_2)_m$ $NHSO_2$-$C_{1-6}alkyl$, --$(CH_2)_m$ $C(O)R^f$, --$(CH_2)_m$ CO_2H, --$(CH_2)_m$ CO_2R^f, -$(CH_2)_mCF_3$, -O-$(CH_2)_m$-$OC_{1-6}alkyl$, -$(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}cycloalkyl$, -$(CH_2)_mN(R^j)$-heteroaryl, -$(CH_2)_mC_{3-7}cycloalkyl$, -$(CH_2)_mC_{2-6}cycloheteroalkenyl$, and -$(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -$C_{1-6}alkyl$, -$OC_{1-6}alkyl$, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -$CO_2C_{1-6}alkyl$, -$C_{3-7}cycloalkyl$, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -$C_{1-6}alkyl$, -$OC_{1-6}alkyl$, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -

CO_2H, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In a class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: F, Cl, Br, $-C(CH_3)_2OH$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CHF_2$, $CH(OH)CF_3$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2$-OH, $-N(CH_3)_2$, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$ $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ $-OCF_3$ -C(O)NH-cyclopropyl $-OCH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_3-SO_2CH_3$, OCH_2CH_2F, $-CH_2OCH_3$ -O-cyclobutyl, -O-cyclopentyl, -O-azetidine, -O-CH_2-dioxolane, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$ $-SO_2$-pyrrolidine, $-SO_2$-azetidine $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NHC(CH_3)_3$, $-SO_2NH$-cyclopropyl, $-NHSO_2-CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, C(O)-pyrrolidine, -C(O)-morpholine, $-CO_2H$, $-CO_2-CH(CH_3)_2$, $-CO_2-C(CH_3)_3$, cyclopropyl, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, tetrazole, and oxadiazole, wherein each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$alkyl), $-N(C_{1-6}$alkyl$)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: $-(CH_2)_m$-halogen, $N(R^j)_2$, -CN, $-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mCF_3$, $-O-(CH_2)_m-OC_{1-6}$alkyl, $-C(O)R^f$, $-CO_2H$, $-(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl, $-NHSO_2-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_mN(R^j)$-heteroaryl, $-(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkyl, $-(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkenyl, and $-(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$alkyl), $-N(C_{1-6}$alkyl$)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl cycloheteroalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$alkyl), $-N(C_{1-6}$alkyl$)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl. In a class of this embodiment, each R^a is independently selected from the group consisting of: F, Cl, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-N(CH_3)_2$, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(OH)CHF_2$, $-CH(OCH_3)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2$-azetidine, $-SO_2$-pyrrolidine, $-SO_2NH$-tert-butyl, $-SO_2NH$-cyclopropyl, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-CO_2H$, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, tetrazole, and oxadiazole, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: $-C_{1-6}$alkyl, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, $-(CH_2)_{0-5}OH$, $-C_{1-6}$alkyl, $-CF_3$, and $-C_{3-7}$cycloalkyl.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mNHSO_2-C_{1-6}$alkyl, $-(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$alkyl and $-(CH_2)_m$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2

substituents selected from: -C_{1-6}alkyl, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, and -C_{3-7}cycloalkyl.

In another embodiment of the present invention, R^a is independently selected from the group consisting of: -OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CN, -$NHSO_2CH_3$ and -SO_2CH_3, pyrazole, imidazole, oxazole, thiazole, triazole, tetrazole, and oxadiazole, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: -C_{1-6}alkyl, and each heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, and -C_{3-7}cycloalkyl.

In another embodiment of the present invention, each R^b is independently selected from: hydrogen, -C_{1-6}alkyl, –C_{3-6}cycloalkyl, –C_{3-6}cycloalkenyl, –C_{2-6}cycloheteroalkyl, –C_{2-6}cycloheteroalkenyl, aryl, heteroaryl, -(CH_2)t-halogen, -(CH_2)s-OH, –NO_2, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -OC_{1-6}alkyl, -(CH_2)qCO_2H, -(CH_2)qCO_2C_{1-6}alkyl, –CF_3, -CN, -SO_2C_{1-6}alkyl, and -(CH_2)sCON(R^e)$_2$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens.

In a class of this embodiment, each R^b is independently selected from: hydrogen,-C_{1-6}alkyl, -(CH_2)t-halogen, -(CH_2)s-OH, –NO_2, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -OC_{1-6}alkyl, -(CH_2)qCO_2H, -(CH_2)qCO_2C_{1-6}alkyl, –CF_3, -CN, -SO_2C_{1-6}alkyl, and -(CH_2)sCON(R^e)$_2$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens. In a class of this embodiment, each R^b is independently selected from: hydrogen, -C_{1-6}alkyl, -(CH_2)t-halogen, -(CH_2)s-OH, –NO_2, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -OC_{1-6}alkyl, -(CH_2)qCO_2H, -(CH_2)qCO_2C_{1-6}alkyl, –CF_3, -CN, -SO_2C_{1-6}alkyl, and -(CH_2)sCON(R^e)$_2$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens. In another class of this embodiment, each R^b is independently selected from: hydrogen, -C_{1-6}alkyl, -(CH_2)t-halogen, -(CH_2)s-OH, -CO_2H, and -CO_2C_{1-6}alkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens. In another class of this embodiment, each R^b is independently selected from: hydrogen, -C_{1-6}alkyl, -(CH_2)t-halogen, -(CH_2)s-OH, -CO_2H, and -CO_2C_{1-6}alkyl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens. In another class of this embodiment, each R^b is independently selected from: hydrogen, -CH_3,-CH_2F, -CH_2OH, -$C(CH_3)_2$-OH, -CO_2H and -$CO_2C(CH_3)_3$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens.

In another embodiment of the present invention, each R^b is independently selected from: hydrogen, -C_{1-6}alkyl, and -(CH_2)s-OH. In a class of this embodiment, each R^b is independently

selected from: hydrogen, -CH_3, -OH, and -CH_2OH. In a class of this embodiment, each R^b is independently selected from: hydrogen, -CH_3, and -CH_2OH.

In another embodiment of the present invention, each R^c is independently selected from: halogen, oxo, -$(CH_2)_rOH$, -$(CH_2)_rN(R^e)_2$, -$(CH_2)_rCN$, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, -C_{1-6}alkyl-OH, -OCH_2OC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_rOC_{1-6}$alkyl, -OCH_2aryl, -$(CH_2)_rSC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_rC(O)R^f$, -$(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_rCO_2H$, -$(CH_2)_rCO_2R^f$, -$(CH_2)_rC_{3-7}$cycloalkyl, -$(CH_2)_rC_{2-6}$cycloheteroalkyl, -$(CH_2)_r$aryl, and -$(CH_2)_r$heteroaryl, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl and heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl and heteroaryl. In a class of this embodiment, each R^c is independently selected from: halogen, oxo, -$(CH_2)_rOH$, -$(CH_2)_rN(R^e)_2$, -$(CH_2)_rCN$, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, -C_{1-6}alkyl-OH, -OCH_2OC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_rOC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_rSC_{1-6}$alkyl, -$(CH_2)_rC(O)R^f$, -$(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$, -$(CH_2)_rCO_2H$, and -$(CH_2)_rCO_2R^f$, wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl and heteroaryl, and wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, and -CO_2C_{1-6}alkyl. In a class of this embodiment, each R^c is independently selected from: halogen, oxo, -OH, -$N(R^e)_2$, -CN, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, -C_{1-6}alkyl-OH, -OC_{1-6}alkyl, -SC_{1-6}alkyl, -$C(O)R^f$, -$C(O)N(R^e)_2$, -CO_2H, and -CO_2R^f, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, and -CO_2C_{1-6}alkyl. In another class of this embodiment, each R^c is independently selected from: halogen, oxo, -OH, -$N(R^e)_2$, -CN, -C_{1-6}alkyl, -CF_3, -C_{1-6}alkyl-OH, and -OC_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, and -CO_2C_{1-6}alkyl.

In another embodiment of the present invention, each R^e, R^g and R^h is independently selected from: hydrogen, –C_{1-6}alkyl, and –O-C_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a class of this embodiment of the present invention, each R^e, R^g and R^h is independently selected from: hydrogen, -CH_3 ,and -OCH_3, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$.

In another embodiment of the present invention, each R^e is independently selected from: hydrogen, –C_{1-6}alkyl, and –O-C_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2,

3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a class of this embodiment of the present invention, each R^e is independently selected from: hydrogen, $-CH_3$,and $-OCH_3$, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$.

In another embodiment of the present invention, each R^g is independently selected from: hydrogen, $-C_{1-6}$alkyl, and $-O-C_{1-6}$alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a class of this embodiment of the present invention, each R^g is independently selected from: hydrogen, $-CH_3$,and $-OCH_3$, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$.

In another embodiment of the present invention, each R^h is independently selected from: hydrogen, $-C_{1-6}$alkyl, and $-O-C_{1-6}$alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a class of this embodiment of the present invention, each R^h is independently selected from: hydrogen, $-CH_3$, and $-OCH_3$, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$.

In another embodiment of the present invention, each R^e, R^g and R^h is independently selected from: hydrogen, and C_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a class of this embodiment, each R^e is independently selected from: hydrogen, and C_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a subclass of this class, R^e is hydrogen. In another subclass of this class, R^e is C_{1-6}alkyl. In another class of this embodiment, each R^g is independently selected from: hydrogen, and C_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a subclass of this class, R^g is hydrogen. In another subclass of this class, R^g is C_{1-6}alkyl. In another class of this embodiment, each R^h is independently selected from: hydrogen, and C_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$. In a subclass of this class, R^h is hydrogen. In another subclass of this class, R^h is C_{1-6}alkyl.

In another embodiment of the present invention, each R^j is independently selected from: hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, $-C(O)R^i$, and $-SO_2R^i$,wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-}

6alkyl, -OC1-6alkyl, –NH2, -NH(C1-6alkyl), and -N(C1-6alkyl)2. In a class of this embodiment, each Rj is independently selected from: hydrogen, C1-6alkyl, and C3-6cycloalkyl, wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, –NH2, -NH(C1-6alkyl), and -N(C1-6alkyl)2. In another class of this embodiment, each Rj is independently selected from: hydrogen, -CH3 and cyclopropyl, wherein methyl and cyclopropyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, –NH2, -NH(C1-6alkyl), and -N(C1-6alkyl)2.

In another embodiment of the present invention, each Rj is independently selected from: hydrogen, C1-6alkyl, C3-6cycloalkyl, -C(O)Ri, and -SO2Ri, wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, –NH2, -NH(C1-6alkyl), and -N(C1-6alkyl)2. In a class of this embodiment, each Rj is independently selected from: hydrogen, C1-6alkyl, –C(O)Ri, and –SO2Ri, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, –NH2, -NH(C1-6alkyl), and -N(C1-6alkyl)2. In another class of this embodiment, each Rj is independently selected from: hydrogen, and C1-6alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, –NH2, -NH(C1-6alkyl), and -N(C1-6alkyl)2. In another class of this embodiment, each Rj is independently selected from: hydrogen, and C1-6alkyl. In another class of this embodiment, Rj is hydrogen. In another class of this embodiment, Ri is C1-6alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, –NH2, -NH(C1-6alkyl), and -N(C1-6alkyl)2. In another class of this embodiment, Ri is C1-6alkyl.

In another embodiment of the present invention, each Rf and Ri is independently selected from: C1-6alkyl, C4-7cycloalkyl, C4-7cycloalkenyl, C3-7cycloheteroalkyl, C3-7cycloheteroalkenyl, aryl, and heteroaryl, wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH2, -C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, halogen, -CH2F, -CHF2, -CF3, -CO2H, -CO2C1-6alkyl, -C3-7cycloalkyl, and heteroaryl. In a class of this embodiment, each Rf and Ri is independently selected from: C1-6alkyl, and C3-7cycloheteroalkyl, wherein alkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH2, -C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, halogen, -CH2F, -CHF2, -CF3, -CO2H, -CO2C1-6alkyl, -C3-7cycloalkyl, and heteroaryl. In another class of this embodiment, each Rf and Ri is independently selected from: C1-6alkyl, and C3-7cycloheteroalkyl, wherein alkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH2, -C1-6alkyl, -OC1-6alkyl, halogen, -CH2F, -CHF2, -CF3, -CO2H and -CO2C1-6alkyl. In another class of this embodiment, each Rf

and R^i is independently selected from: -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3$, morpholine, pyrrolidine, and piperazine, wherein each alky, morpholine, pyrrolidine, and piperazine is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H and -CO_2C_{1-6}alkyl.

In another embodiment of the present invention, each R^f is independently selected from: C_{1-6}alkyl, C_{4-7}cycloalkyl, C_{4-7}cycloalkenyl, C_{3-7}cycloheteroalkyl, C_{3-7}cycloheteroalkenyl, aryl, and heteroaryl, wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl. In a class of this embodiment, each R^f is independently selected from: C_{1-6}alkyl, and C_{3-7}cycloheteroalkyl, wherein alkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl. In another class of this embodiment, each R^f is independently selected from: C_{1-6}alkyl, and C_{3-7}cycloheteroalkyl, wherein alkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H and -CO_2C_{1-6}alkyl. In another class of this embodiment, each R^f is independently selected from: -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3$, morpholine, pyrrolidine, and piperazine, wherein each alkyl, morpholine, pyrrolidine, and piperazine is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H and -CO_2C_{1-6}alkyl.

In another embodiment of the present invention, each R^i is independently selected from: C_{1-6}alkyl, C_{4-7}cycloalkyl, C_{4-7}cycloalkenyl, C_{3-7}cycloheteroalkyl, C_{3-7}cycloheteroalkenyl, aryl, and heteroaryl, wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl. In a class of this embodiment, each R^i is independently selected from: C_{1-6}alkyl, and C_{3-7}cycloheteroalkyl, wherein alkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl. In another class of this embodiment, each R^i is independently selected from: C_{1-6}alkyl, and C_{3-7}cycloheteroalkyl, wherein alkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H and -CO_2C_{1-6}alkyl. In another class of this embodiment, each R^i is independently selected from: -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3$, morpholine, pyrrolidine, and piperazine, wherein each alky, morpholine,

pyrrolidine, and piperazine is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H and -CO_2C_{1-6}alkyl.

In another class of this embodiment, each R^f and R^i is independently selected from: C_{1-6}alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl. In another class of this embodiment, each R^f and R^i is independently selected from: C_{4-7}cycloalkyl, C_{4-7}cycloalkenyl, C_{3-7}cycloheteroalkyl, C_{3-7}cycloheteroalkenyl, aryl, and heteroaryl, wherein cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl.

In another embodiment of the present invention, n is 0, 1, 2, 3 or 4. In a class of this embodiment, n is 1, 2 or 3. In another class of this embodiment, n is 0, 1 or 2. In another class of this embodiment, n is 0. In another class of this embodiment, n is 1. In another class of this embodiment, n is 2.

In another embodiment of the present invention, m is 0, 1, 2, 3, or 4. In a class of this embodiment, m is 0, 1, 2 or 3. In another class of this embodiment, m is 1, 2 or 3. In another class of this embodiment, m is 0, 1 or 2. In another class of this embodiment, m is 0 or 1. In another class of this embodiment, m is 0. In another class of this embodiment, m is 1.

In another embodiment of the present invention, p is 0, 1, 2 or 3. In a class of this embodiment, p is 1, 2 or 3. In another class of this embodiment, p is 0, 1 or 2. In another class of this embodiment, p is 0 or 2. In another class of this embodiment, p is 0. In another class of this embodiment, p is 1. In another class of this embodiment, p is 2.

In another embodiment of the present invention, q is 0, 1, 2, 3 or 4. In a class of this embodiment, q is 1, 2 or 3. In another class of this embodiment, q is 0, 1 or 2. In another class of this embodiment, q is 1 or 2. In another class of this embodiment, q is 0. In another class of this embodiment, q is 1. In another class of this embodiment, q is 2.

In another embodiment of the present invention, r is 0, 1 or 2. In a class of this embodiment, r is 0 or 1. In another class of this embodiment, r is 0. In another class of this embodiment, r is 1. In another class of this embodiment, r is 2.

In another embodiment of the present invention, s is 0, 1, 2, 3 or 4. In a class of this embodiment, s is 0, 1, 2 or 3. In a class of this embodiment, s is 0, 1 or 2. In another class of this embodiment, s is 0 or 1. In another class of this embodiment, s is 1 or 2. In another class of this embodiment, s is 0 or 2. In another class of this embodiment, s is 0. In another class of this embodiment, s is 1. In another class of this embodiment, s is 2. In another class of this embodiment, s is 3.

In another embodiment of the present invention, t is 0, 1, 2, 3 or 4. In a class of this embodiment, t is 0, 1, 2 or 3. In a class of this embodiment, t is 0, 1 or 2. In another class of this embodiment, t is 0 or 1. In another class of this embodiment, t is 1 or 2. In another class of this embodiment, t is 0 or 2. In another class of this embodiment, t is 0. In another class of this embodiment, t is 1. In another class of this embodiment, t is 2. In another class of this embodiment, t is 3.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of structural formula I wherein:

T is N;

U is $-CR^1-$;

V is $-CR^2-$;

W is $-CR^4-$;

X is selected from:

(1) -O-, and

(2) $-O-CH_2-$;

Y is selected from:

(1) C_{3-10}cycloalkyl,

(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) phenyl,

wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) oxo,

(2) $-CF_3$,

(3) $-C_{1-6}$alkyl,

(4) $-(CH_2)_t$-halogen,

(5) $-(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $-(CH_2)_nOH$, and

(7) $-(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

R^1 is independently selected from:

(1) $-C_{4-10}$cycloalkenyl,

(2) -phenyl,

(3) phenyl-C_2alkynylC_{1-5}alkyl,

(4) phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl,

(5) phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(6) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(7) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(8) phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(9) –phenyl-phenyl,
(10) -phenyl-heteroaryl,
(11) -heteroaryl, and
(12) -C_{2-6}alkynyl-phenyl,

wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

R^2 is selected from halogen;

R^4 is hydrogen; and

R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of structural formula I wherein:

T is N;

U is –CR^1-;

V is -CR^2-;

W is -CR^4-;

X is -O-;

Y is selected from C_{2-10}cycloheteroalkyl, wherein each cycloheteroalkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from: –$(CH_2)_t$-halogen, and –$(CH_2)_n$OH;

R^1 is independently selected from:

(1) phenyl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl,
(2) phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl,
(3) phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(4) phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(5) biphenyl, and
(6) phenyl-heteroaryl,

wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, biphenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

R^2 is selected from halogen;

R^4 is hydrogen; and

R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of structural formula I wherein:

T is N;

U is $-CR^1-$;

V is $-CR^2-$;

W is $-CR^4-$;

X is selected from:

(1) -O-, and

(2) $-O-CH_2-$;

Y is selected from:

(1) C_{3-10}cycloalkyl,

(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) phenyl,

wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) oxo,

(2) $-CF_3$,

(3) $-C_{1-6}$alkyl,

(4) $-(CH_2)_t$-halogen,

(5) $-(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $-(CH_2)_nOH$, and

(7) $-(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

R^1 is independently selected from:

(1) $-C_{4-10}$cycloalkenyl,

(2) -phenyl,

(3) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,

(4) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,

(5) -phenyl-phenyl,

(6) -phenyl-heteroaryl,

(7) -heteroaryl, and

(8) -C_{2-6}alkynyl-phenyl,

wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

R^2 is selected from: halogen;

R^4 is hydrogen; and

R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of structural formula I wherein:

T is N;

U is –CR^1-;

V is -CR^2-;

W is -CR^4-;

X is -O-;

Y is selected from:

(1) C_{3-7}cycloalkyl,

(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) phenyl,

wherein each cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) –$(CH_2)_nCO_2H$,

(2) –$(CH_2)_t$-halogen, and

(3) –$(CH_2)_nOH$,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, and -OH; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

R^1 is independently selected from:

(1) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,

(2) phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,

(3) –phenyl-phenyl, and

(4) phenyl-heteroaryl,

wherein each cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, heteroaryl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

R^2 is selected from halogen;

R^4 is hydrogen; and

R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of structural formula I wherein:

T is N;

U is $-CR^1-$;

V is $-CR^2-$;

W is $-CR^4-$;

X is -O-;

Y is selected from C_{2-10}cycloheteroalkyl, wherein each cycloheteroalkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from: $-(CH_2)_nOH$;

R^1 is independently selected from:

(1) -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,

(2) biphenyl, and

(3) phenyl-heteroaryl,

wherein each cycloheteroalkenyl, phenyl, biphenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

R^2 is selected from halogen;

R^4 is hydrogen; and

R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention relates to compounds of structural formula I wherein:

T is N;

U is $-CR^1-$;

V is $-CR^2-$;

W is $-CR^4-$;

X is -O-;

Y is selected from:

(1) C_{3-7}cycloalkyl,

(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) phenyl,

wherein each cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) $-(CH_2)_nCO_2H$, and

(2) $-(CH_2)_nOH$,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, and -OH;

R^1 is selected from:

(1) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, and

(2) –phenyl-phenyl,

wherein each cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

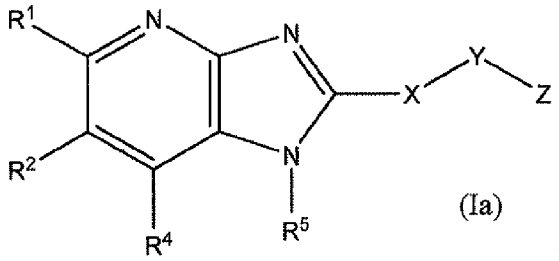
R^2 is selected from: halogen;

R^4 is hydrogen; and

R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the present invention, the invention relates to compounds of structural formula Ia:

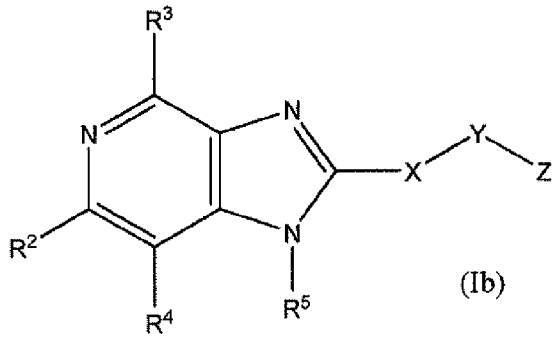


(Ia)

;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the present invention, the invention relates to compounds of structural formula Ib:

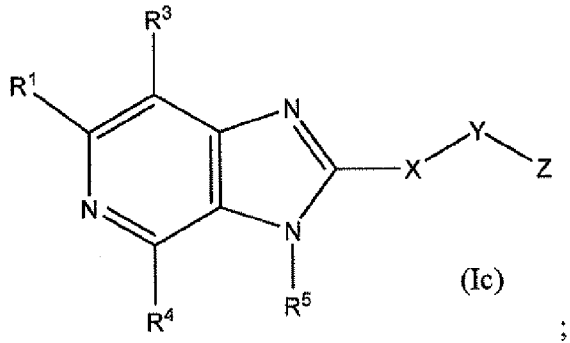


(Ib)

;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the present invention, the invention relates to compounds of structural formula Ic:

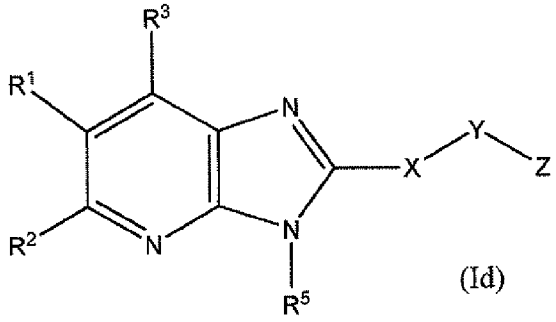


(Ic)

;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the present invention, the invention relates to compounds of structural formula Id:



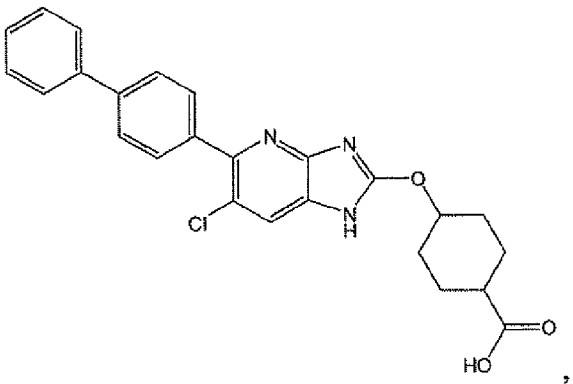
(Id)

;

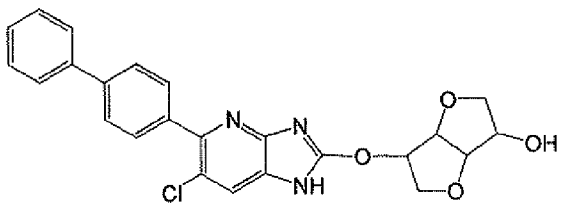
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compound of structural formula I, includes the compounds of structural formulas Ia, Ib, Ic and Id, and pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof.

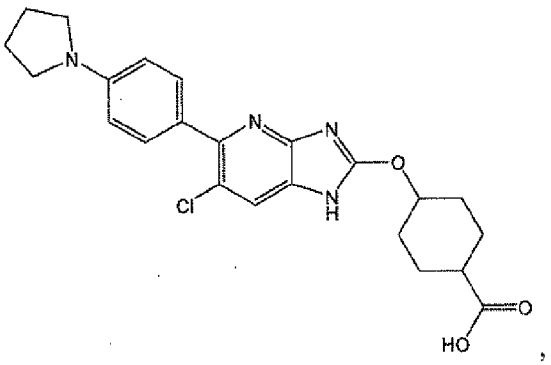
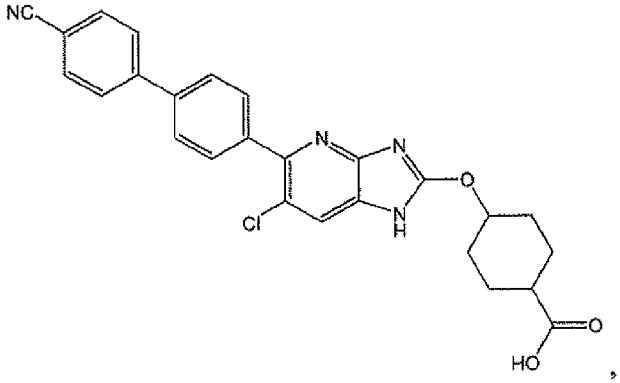
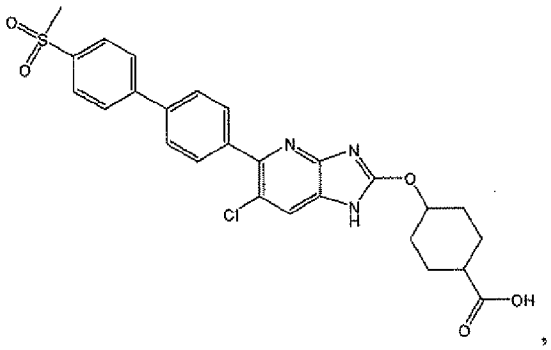
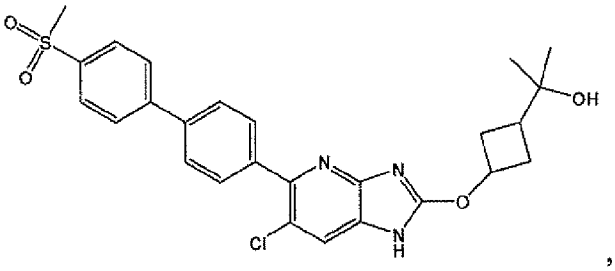
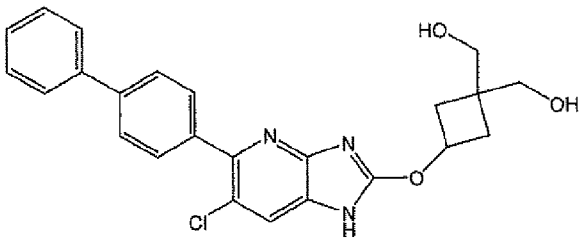
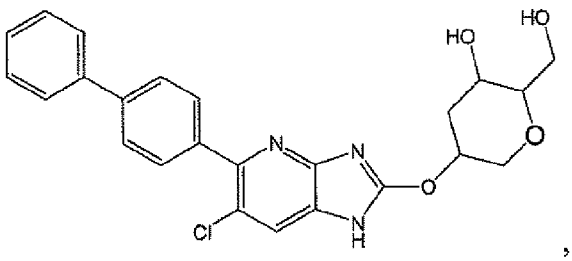
Illustrative, but non-limiting, examples of the compounds of the present invention that are useful as activators of AMP-protein kinase are the following compounds:



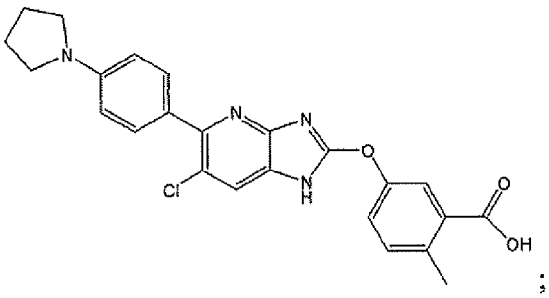
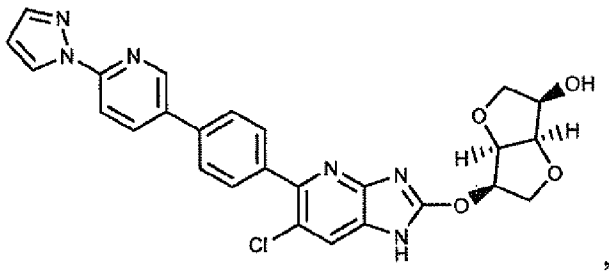
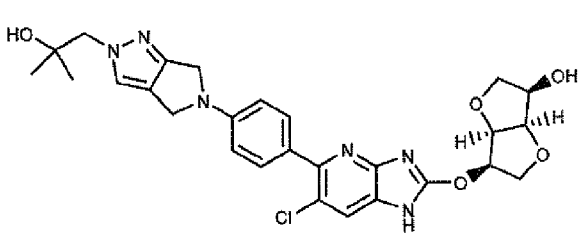
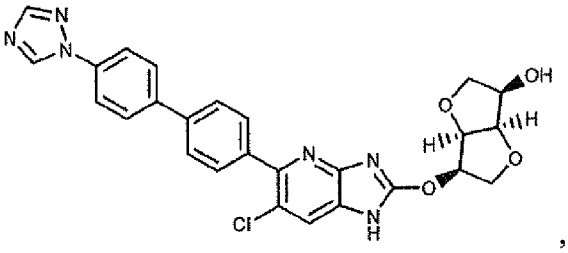
,

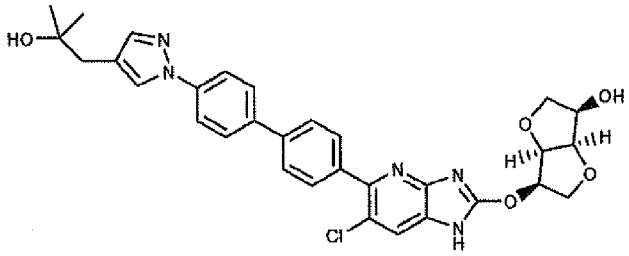


,


,

,

,

,

,

,

5


;

,

,

,

and  ;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

"Alkyl", as well as other groups having the prefix "alk", such as alkoxy, alkanoyl, means carbon chains of up to 10 carbons which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, and the like.

"Alkenyl" means carbon chains up to 10 carbons which contain at least one carbon-carbon double bond, and which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkenyl include vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, and the like. In one embodiment of the present invention, alkenyl is vinyl.

"Alkynyl" means carbon chains up to 10 carbons which contain at least one carbon-carbon triple bond, and which may be linear or branched or combinations thereof. In one embodiment, $C_{2\text{-}8}$alkynyl means a carbon chain with 2 to 8 carbons that contains one carbon-carbon triple bond. Examples of alkynyl include ethynyl, propargyl, 3-methyl-1-pentynyl, 2-heptynyl and the like. In one embodiment of the present invention, alkynyl is ethynyl. In another embodiment, alkynyl is propargyl.

"Cycloalkyl" means mono- or bicyclic or bridged saturated carbocyclic rings, each having from 3 to 14 carbon atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, and decahydronaphthyl, and the like. In one embodiment of the present invention, cycloalkyl is selected from cyclopentyl and cyclohexyl. In another embodiment of the present invention, cycloalkyl is selected from cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

"Cycloalkenyl" means nonaromatic, mono- or bicyclic or bridged carbocyclic rings, each having from 3 to 14 carbon atoms and containing at least one double bond. Examples of cycloalkyl include cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooxtenyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl, and the like.

"Cycloheteroalkyl" means nonaromatic, mono- or bicyclic or bridged saturated carbocyclic rings, each having from 2 to 14 carbon atoms and containing 1, 2, 3, 4 or 5 heteroatoms selected from N, NH, O and S. In one embodiment, $C_{2\text{-}10}$cycloheteroalkyl means non-aromatic, mono- or bicyclic or bridged saturated carbocyclic rings, having from 2 to 10 carbon atoms and containing, 1, 2, 3, 4 or 5 heteroatoms selected from N, NH, O and S. Examples of cycloheteroalkyl include tetrahydrofuranyl, azetidinyl, perhydroazepinyl,

dihydrofuranyl, dioxanyl, oxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, piperazinyl, piperidinyl, 1,3-dioxolanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, oxathiolanyl, dithiolanyl, 1,3-dithianyl, oxathianyl, thiomorpholinyl, dioxidoisothiazolidinyl, azacycloheptyl, diazobicyclo[3.2.1]-octane, and hexahydroindazolyl. The cycloheteroalkyl ring may be substituted on the ring carbons and/or the ring nitrogens. In one embodiment of the present invention, cycloheteroalkyl is selected from piperidine, pyrrolidine, oxazolidine, 1,3-oxazolidine-2,4-dione, thiazolidine, 1,3-thiazolidine-2,4-dione, imidazolidine, and hydantoin, and the like. In another embodiment of the present invention cycloheteroalkyl is selected from: morpholine, pyrrolidine, piperazine, and piperidine. In another embodiment of the present invention, cycloheteroalkyl is pyrrolidine.

In another embodiment, $C_{2\text{-}10}$cycloheteroalkyl is a non-aromatic, bicyclic saturated carbocyclic ring having from 2 to 10 carbon atoms, and containing 1 or 2 heteroatoms selected from O. In another embodiment of the present invention, cycloheteroalkyl is dianhydro-mannitol. In another embodiment of the present invention, cycloheteroalkyl is 1, 4:3, 6-dianhydro-mannitol. In another embodiment of the present invention, cycloheteroalkyl is 1, 4:3, 6-dianhydro-D-mannitol. In another embodiment of the present invention, cycloheteroalkyl is hexahydrofuro[3,2-b]furan. In a class of this embodiment, cycloheteroalkyl is 2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan.

"Cycloheteroalkenyl" means nonaromatic mono- or bicyclic or bridged rings each having from 2 to 14 carbon atoms containing at least one double bond and containing 1, 2, 3, 4 or 5 heteroatoms selected from N, NH, O and S. Examples of cycloheteroalkenyl include 1,2,4-oxadiazol-5-one, 1,2,4-thiadiazol-5-one, 1,2,4-triazol-3-one, and 1,2,3,6-tetrahydropyridine, dihydro-1,3,4-oxadiazole, and [1,6]-dihydropyridine and the like. In one embodiment of the present invention, cycloheteroalkenyl is dihydro-1,3,4-oxadiazole. In another embodiment of the present invention, cycloheteroalkenyl is [1,6]-dihydropyridine.

In another embodiment, $C_{2\text{-}10}$cycloheteroalkenyl is a non-aromatic, bicyclic carbocyclic ring having from 2 to 10 carbon atoms, and containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, and NH. In a class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole. In another class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is 4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole.

In another embodiment, $C_{2\text{-}6}$cycloheteroalkenyl is a non-aromatic, bicyclic carbocyclic ring having from 2 to 6 carbon atoms, and containing 1 or 2 heteroatoms selected from N, and NH. In a class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is dihydroimidazole or tetrahydropyrimidine. In another class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is 2,5 dihydro-1H-imidazole or 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine. In another class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is dihydroimidazole. In another class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is 2,5 dihydro-1H-imidazole. In another class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is tetrahydropyrimidine. In another class of this embodiment, cycloheteroalkenyl is 1,4,5,6-

tetrahydropyrimidine.

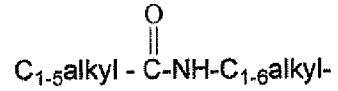
"Aryl" means a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system containing 5-14 carbon atoms, wherein at least one of the rings is aromatic. Aryl thus includes ring systems in which an aromatic ring is fused to a non-aromatic ring, such as a cycloalkyl or cycloalkenyl ring. Examples of aryl include phenyl, naphthalene, biphenyl, indane and 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene, and the like. In one embodiment of the present invention, aryl is phenyl, naphthalene, biphenyl, indane, and 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene. In another embodiment of the present invention, aryl is phenyl, naphthalene, indane and 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene. In one class of this embodiment, aryl is phenyl and naphthalene. In another class of this embodiment, aryl is phenyl. In another class of this embodiment, aryl is naphthalene.

"Heteroaryl" means a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system containing 5-14 carbon atoms and containing 1, 2, 3, 4 or 5 heteroatoms selected from N, NH, O and S wherein at least one of the heteroatom containing rings is aromatic. Heteroaryl thus includes ring systems in which an aromatic heteroatom containing ring is fused to a non-aromatic ring, such as a cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl or cycloheteroalkenyl ring, and also includes ring systems in which an aryl ring is fused to a non-aromatic heteroatom containing ring, such as acycloheteroalkyl or cycloheteroalkenyl ring. Examples of heteroaryls include: pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, thiazole, thiophene, benzoimidazole, quinoline, isoquinoline, indole, indazole, carbazole, benzotriazole, benzofuran, benzothiazole, benzothiophene, benzoisooxazole, oxazole, furan, benzoxazole, isoxazole, indoline, isoindoline, tetrazole, imidazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole, benzothiazole, bernzopyrazole, imidazopyridine, benzodioxole, dihydropyridine, dihydropyrrolopyridine, dihydrobenzooxazine, benzodioxole, benzodioxine, pyrrolopyridine, triazolopyridine, dihydropyridooxazine, dihydrobenzoxazine, dihydroindole, dihydroisoindole, dihydrobenzoimidazole, dihydroquinoline, tetrahydroisoquinoline, tetrahydrocyclopentaindole, tetrahydroquinoxaline, and tetrahydropyridine. In one embodiment of the present invention, heteroaryl is selected from: imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, thiazole, thiophene, benzoimidazole, quinoline, isoquinoline, indole, indazole, carbazole, benzotriazole, benzofuran, benzothiazole, benzo[b]thiophene, benzo[d]isooxazole, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine, benzo[1,3]dioxole, benzo[1,4]dioxine, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine, 1,6-dihydro-pyridine, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine, 3,4 dihydropyrido [3,2-b][1,4]oxazine, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine, 2,3-dihydro-1H-indole, 2,3-dihydro-1H-isoindole, 2,3-dihydrobenzoimidazole, 1,2-dihydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indole, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline, and 1,2,3,6-tetrahydropyridine. In another embodiment of the present invention, heteroaryl is tetrazole. In another embodiment, heteroaryl is selected from: pyrazole, pyridine, pyrimidine, isoxazole, imidazole, oxazole, triazole, tetrazole, oxadiazole, thiazole, thiadiazole, and benzoxazole. In another embodiment of this invention, heteroaryl is tetrazole.

"Halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine. In one embodiment of the present invention, halogen is selected from fluorine, chlorine, and bromine. In another embodiment of the present invention, halogen is selected from fluorine, and chlorine. In another embodiment of the present invention, halogen is fluorine. In another embodiment of the present invention, halogen is chlorine.

When any variable (e.g., R^1, R^a, etc.) occurs more than one time in any constituent or in formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. A squiggly line across a bond in a substituent variable represents the point of attachment.

Under standard nomenclature used throughout this disclosure, the terminal portion of the designated side chain is described first, followed by the adjacent functionality toward the point of attachment. For example, a C_{1-5} alkylcarbonylamino C_{1-6} alkyl substituent is equivalent to:



In choosing compounds of the present invention, one of ordinary skill in the art will recognize that the various substituents, i.e. R^1, R^2, etc., are to be chosen in conformity with well-known principles of chemical structure connectivity and stability.

The term "substituted" shall be deemed to include multiple degrees of substitution by a named substitutent. Where multiple substituent moieties are disclosed or claimed, the substituted compound can be independently substituted by one or more of the disclosed or claimed substituent moieties, singly or plurally. By independently substituted, it is meant that the (two or more) substituents can be the same or different.

Compounds of Formula I may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of the compounds of Formula I.

Some of the compounds described herein contain olefinic double bonds, and unless specified otherwise, are meant to include both E and Z geometric isomers.

Tautomers are defined as compounds that undergo rapid proton shifts from one atom of the compound to another atom of the compound. Some of the compounds described herein may exist as tautomers with different points of attachment of hydrogen. Such an example may be a ketone and its enol form known as keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixture thereof are encompassed with compounds of Formula I.

In the compounds of general formula I, the atoms may exhibit their natural isotopic abundances, or one or more of the atoms may be artificially enriched in a particular isotope having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic

mass or mass number predominately found in nature. The present invention is meant to include all suitable isotopic variations of the compounds of structural formula I. For example, different isotopic forms of hydrogen (H) include protium (^{1}H) and deuterium (^{2}H). Protium is the predominant hydrogen isotope found in nature. Enriching for deuterium may afford certain therapeutic advantages, such as increasing in vivo half-life or reducing dosage requirements, or may provide a compound useful as a standard for characterization of biological samples. Isotopically-enriched compounds within structural formula I, can be prepared without undue experimentation by conventional techniques well known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the Schemes and Examples herein using appropriate isotopically-enriched reagents and/or intermediates.

Compounds of the Formula I may be separated into diastereoisomeric pairs of enantiomers by, for example, fractional crystallization from a suitable solvent, for example MeOH or ethyl acetate or a mixture thereof. The pair of enantiomers thus obtained may be separated into individual stereoisomers by conventional means, for example by the use of an optically active amine as a resolving agent or on a chiral HPLC column.

Alternatively, any enantiomer of a compound of the general Formula I may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration.

Furthermore, some of the crystalline forms for compounds of the present invention may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention. In addition, some of the compounds of the instant invention may form solvates with water or common organic solvents. Such solvates are encompassed within the scope of this invention.

It is generally preferable to administer compounds of the present invention as enantiomerically pure formulations. Racemic mixtures can be separated into their individual enantiomers by any of a number of conventional methods. These include chiral chromatography, derivatization with a chiral auxiliary followed by separation by chromatography or crystallization, and fractional crystallization of diastereomeric salts.

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-

morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like. The term "pharmaceutically acceptable salt" further includes all acceptable salts such as acetate, trifluoroacetate, lactobionate, benzenesulfonate, laurate, benzoate, malate, bicarbonate, maleate, bisulfate, mandelate, bitartrate, mesylate, borate, methylbromide, bromide, methylnitrate, calcium edetate, methylsulfate, camsylate, mucate, carbonate, napsylate, chloride, nitrate, clavulanate, N-methylglucamine, citrate, ammonium salt, dihydrochloride, oleate, edetate, oxalate, edisylate, pamoate (embonate), estolate, palmitate, esylate, pantothenate, fumarate, phosphate/diphosphate, gluceptate, polygalacturonate, gluconate, salicylate, glutamate, stearate, glycollylarsanilate, sulfate, hexylresorcinate, subacetate, hydrabamine, succinate, hydrobromide, tannate, hydrochloride, tartrate, hydroxynaphthoate, teoclate, iodide, tosylate, isothionate, triethiodide, lactate, panoate, valerate, and the like which can be used as a dosage form for modifying the solubility or hydrolysis characteristics or can be used in sustained release or pro-drug formulations.

It will be understood that, as used herein, references to the compounds of Formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts.

Compounds of the present invention are activators of the AMP-activated protein kinase. The methods of treatment of this invention comprises a method of activating AMPK-activated protein kinase and treating AMPK-activated protein kinase mediated diseases by administering to a patient in need of such treatment a non-toxic therapeutically effective amount of a compound of this invention that activate AMPK-activated protein kinase.

AMP-activated protein kinase (AMPK) is a heterotrimeric enzyme composed of a catalytic α subunit and regulatory β and γ subunits. There are two genes encoding isoforms of both the α and β subunits ($\alpha1$, $\alpha2$, $\beta1$ and $\beta2$) and three genes encoding isoforms of the γ subunit ($\gamma1$, $\gamma2$ and $\gamma3$) leading to 12 possible heterotrimeric combinations. The $\alpha2$ isoform is predominately found in skeletal and cardiac muscle AMPK; both the $\alpha1$ and $\alpha2$ isoforms are found in hepatic AMPK; while in pancreatic islet β-cells the $\alpha1$ isoform AMPK predominates. In particular, the compounds of structural formula I are activators of at least one heterotrimeric isoform of AMP-activated protein kinase.

An "activator" is a compound that either increases the activity (phosphorylation of downstream substrates) of fully phosphorylated AMPK or that increases the phosphorylation of AMPK.

The compounds of the present invention are efficacious in the treatment and prevention of diseases, disorders and conditions responsive to the activation of AMP-activated protein kinase, including but not limited to: type 2 diabetes, insulin resistance, hyperglycemia, obesity, hyperinsulinemia, glucose intolerance, atherosclerosis, Metabolic Syndrome, hypertension, high

hepatic glucose output, high blood glucose concentrations, nonalcoholic steatohepatitis, protection against ischemia and reperfusion damage, and lipid disorders, such as dyslipidemia, elevated levels of plasma triglycerides, elevated levels of free fatty acids, elevated levels of cholesterol, high levels of low density lipoprotein (LDL) and low levels of high density lipoprotein (HDL). The compounds are also useful for the treatment of cancer, hypoxia and glucocorticoid-induced apoptosis.

One or more of the following diseases may be treated by the administration of a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a patient in need of treatment: (1) non-insulin dependent diabetes mellitus (Type 2 diabetes); (2) hyperglycemia; (3) Metabolic Syndrome; (4) obesity; (5) hypercholesterolemia; (6) hypertriglyceridemia (elevated levels of triglyceride-rich-lipoproteins); (7) mixed or diabetic dyslipidemia; (8) low HDL cholesterol; (9) high LDL cholesterol; (10) atherosclerosis; and (11) hypertension.

Also, the compounds of Formula I may be used for the manufacture of a medicament for treating one or more of the above diseases.

One embodiment of the uses of the compounds is directed to the treatment of one or more of the following diseases by administering a therapeutically effective amount to a patient in need of treatment: (1) Type 2 diabetes; (2) hyperglycemia; (3) Metabolic Syndrome; (4) obesity; (5) hypercholesterolemia; and (6) hypertension.

The compounds may also be used for manufacturing a medicament for use in the treatment of one or more of the above diseases.

The compounds are expected to be effective in lowering glucose and lipids in diabetic patients and in non-diabetic patients who have impaired glucose tolerance and/or are in a pre-diabetic condition. The compounds may ameliorate hyperinsulinemia, which often occurs in diabetic or pre-diabetic patients, by modulating the swings in the level of serum glucose that often occurs in these patients. The compounds may also be effective in treating or reducing insulin resistance. The compounds may be effective in treating or preventing gestational diabetes.

The compounds, compositions, methods and medicaments as described herein may also be effective in reducing the risks of adverse sequelae associated with metabolic syndrome, and in reducing the risk of developing atherosclerosis, delaying the onset of atherosclerosis, and/or reducing the risk of sequelae of atherosclerosis. Sequelae of atherosclerosis include angina, claudication, heart attack, stroke, and others. By keeping hyperglycemia under control, the compounds may also be effective in delaying or preventing vascular restenosis and diabetic retinopathy.

The compounds of this invention may also have utility in improving or restoring β-cell function, so that they may be useful in treating type 1 diabetes or in delaying or preventing a

patient with Type 2 diabetes from needing insulin therapy.

Other possible outcomes of treatment with the compounds of the present invention include, but are not limited to: 1) a decrease in fatty acid synthesis; 2) an increase in fatty acid oxidation and ketogenesis; 3) a decrease in cholesterol synthesis, lipogenesis, and triglyceride synthesis; 4) a decrease in blood glucose levels and concentration; 5) an improvement in glucose homeostasis; 6) a normalization of glucose metabolism; 7) a decrease in blood pressure; 8) an increase in HDL; 9) a decrease in plasma triglycerides; 10) a decrease in free fatty acids; 11) a decrease in hepatic glucose output; 12) an improvement in insulin action; 13) a decrease in blood pressure; 14) an improvement in insulin sensitivity; 15) a suppression of hepatic glucose output; 15) an inhibition of de novo lipogenesis; 16) stimulation of muscle glucose uptake; 17) modulation of insulin secretion by pancreatic β cells; and 16) a decrease in body weight.

The compounds generally may be efficacious in treating one or more of the following diseases: (1) Type 2 diabetes (also known as non-insulin dependent diabetes mellitus, or NIDDM), (2) hyperglycemia, (3) impaired glucose tolerance, (4) insulin resistance, (5) obesity, (6) lipid disorders, (7) dyslipidemia, (8) hyperlipidemia, (9) hypertriglyceridemia, (10) hypercholesterolemia, (11) low HDL levels, (12) high LDL levels, (13) atherosclerosis and its sequelae, (14) vascular restenosis, (15) abdominal obesity, (16) retinopathy, (17) metabolic syndrome, (18) high blood pressure (hypertension), and (19) insulin resistance.

One aspect of the invention provides a method for the treatment and control of mixed or diabetic dyslipidemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, and/or hypertriglyceridemia, which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound having formula I. The compound may be used alone or advantageously may be administered with a cholesterol biosynthesis inhibitor, particularly an HMG-CoA reductase inhibitor such as lovastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, itavastatin, or ZD-4522. The compound may also be used advantageously in combination with other lipid lowering drugs such as cholesterol absorption inhibitors (for example stanol esters, sterol glycosides such as tiqueside, and azetidinones such as ezetimibe), ACAT inhibitors (such as avasimibe), CETP inhibitors (for example anacetrapib, torcetrapib, and those described in published applications WO2005/100298, WO2006/014413, and WO2006/014357), niacin and niacin receptor agonists, bile acid sequestrants, microsomal triglyceride transport inhibitors, and bile acid reuptake inhibitors. These combination treatments may be effective for the treatment or control of one or more related conditions selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, high LDL, and low HDL.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of Type 2 diabetes by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and

medicaments for the treatment, control, or prevention of Type 2 diabetes by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of diabetes related disorders by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment and prevention of diabetes in pre-diabetic subject by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of obesity by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of obesity by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of obesity related disorders by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment and prevention of obesity in overweight subject by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination. The compounds are also useful for the treatment of obesity related disorders, or eating disorders associated with excessive food intake, and complications associated therewith, including left ventricular hypertrophy, as well as treating or preventing obesity in other mammalian species, including canines and felines.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of hyperglycemia by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of hyperglycemia by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of insulin resistance by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of insulin resistance by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of lipid disorders by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and

medicaments for the treatment, control, or prevention of lipid disorders by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of dyslipidemia related disorders and lipid disorder-related disorders by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of atherosclerosis by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of atherosclerosis by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of atherosclerosis related disorders by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of hypertension by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of hypertension by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of hypertension related disorders by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination. The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment and prevention of hypertension in pre-hypertensive subject by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention alone, or in combination.

The present invention also relates to methods and medicaments for the treatment, control, or prevention of Metabolic Syndrome by administering the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention. The present invention also relates to methods and medicaments for treating Metabolic Syndrome by administering the compounds of the present invention in combination with a therapeutically effective amount of another agent known to be useful to treat the condition.

The compounds of the present invention wherein at least one of T, U, V and W is N or N-oxide have the unexpected benefit of increased potency in enzyme activation assays using recombinant human AMPK complex (see Biological Example 1) compared to compounds wherein T is CR^3, U is CR^1-, V is CR^2 and W is CR^4.

Additionally, the compounds of the present invention wherein at least one of T, U, V and

W is N or N-oxide have the unexpected benefit of reduced binding to human plasma proteins compared to compounds wherein T is CR^3, U is CR^1-, V is CR^2 and W is CR^4. Pharmacological activity in vivo is associated with the concentration of drug unbound to plasma proteins. Plasma proteins, by virtue of their high concentration, control the concentration of drug unbound to plasma proteins in plasma and in compartments in equilibrium with plasma, thereby, effectively attenuating drug potency in vivo (See Trainor, G.L. (2007), Expert Opin. Drug Discov. 2(1), 51-64). A higher concentration of drug unbound to plasma proteins results in an increase in pharmacological activity in vivo. Due to their increased potency and their higher unbound fraction in plasma, the compounds of the present invention are expected to exhibit glucose lowering efficacy at reduced plasma exposures.

The term "diabetes," as used herein, includes both insulin-dependent diabetes mellitus (i.e., IDDM, also known as type 1 diabetes) and non-insulin-dependent diabetes mellitus (i.e., NIDDM, also known as Type 2 diabetes). Type 1 diabetes, or insulin-dependent diabetes, is the result of an absolute deficiency of insulin, the hormone which regulates glucose utilization. Type 2 diabetes, or insulin-independent diabetes (i.e., non-insulin-dependent diabetes mellitus), often occurs in the face of normal, or even elevated levels of insulin and appears to be the result of the inability of tissues to respond appropriately to insulin. Most of the Type 2 diabetics are also obese. The compositions of the present invention are useful for treating both Type 1 and Type 2 diabetes. The term "diabetes associated with obesity" refers to diabetes caused by obesity or resulting from obesity. The compositions are especially effective for treating Type 2 diabetes. The compositions of the present invention are also useful for treating and/or preventing gestational diabetes mellitus.

Diabetes is characterized by a fasting plasma glucose level of greater than or equal to 126 mg/dl. A diabetic subject has a fasting plasma glucose level of greater than or equal to 126 mg/dl. A pre diabetic subject is someone suffering from prediabetes. Prediabetes is characterized by an impaired fasting plasma glucose (FPG) level of greater than or equal to 110 mg/dl and less than 126 mg/dl; or impaired glucose tolerance; or insulin resistance. A prediabetic subject is a subject with impaired fasting glucose (a fasting plasma glucose (FPG) level of greater than or equal to 110 mg/dl and less than 126 mg/dl); or impaired glucose tolerance (a 2 hour plasma glucose level of $\geq$140 mg/dl and <200 mg/dl); or insulin resistance, resulting in an increased risk of developing diabetes.

Treatment of diabetes mellitus refers to the administration of a compound or combination of the present invention to treat a diabetic subject. One outcome of treatment may be decreasing the glucose level in a subject with elevated glucose levels. Another outcome of treatment may be decreasing insulin levels in a subject with elevated insulin levels. Another outcome of treatment may be decreasing plasma triglycerides in a subject with elevated plasma triglycerides. Another outcome of treatment is decreasing LDL cholesterol in a subject with high LDL cholesterol

levels. Another outcome of treatment may be increasing HDL cholesterol in a subject with low HDL cholesterol levels. Another outcome of treatment is increasing insulin sensivity. Another outcome of treatment may be enhancing glucose tolerance in a subject with glucose intolerance. Yet another outcome of treatment may be decreasing insulin resistance in a subject with increased insulin resistance or elevated levels of insulin. Prevention of diabetes mellitus, in particular diabetes associated with obesity, refers to the administration of a compound or combination of the present invention to prevent the onset of diabetes in a subject in need thereof. A subject in need of preventing diabetes is a prediabetic subject that is overweight or obese.

The term "diabetes related disorders" should be understood to mean disorders that are associated with, caused by, or result from diabetes. Examples of diabetes related disorders include retinal damage, kidney disease, and nerve damage.

The term "atherosclerosis" as used herein encompasses vascular diseases and conditions that are recognized and understood by physicians practicing in the relevant fields of medicine. Atherosclerotic cardiovascular disease, coronary heart disease (also known as coronary artery disease or ischemic heart disease), cerebrovascular disease and peripheral vessel disease are all clinical manifestations of atherosclerosis and are therefore encompassed by the terms "atherosclerosis" and "atherosclerotic disease." The combination comprised of a therapeutically effective amount of an anti-obesity agent in combination with a therapeutically effective amount of an anti-hypertensive agent may be administered to prevent or reduce the risk of occurrence, or recurrence where the potential exists, of a coronary heart disease event, a cerebrovascular event, or intermittent claudication. Coronary heart disease events are intended to include CHD death, myocardial infarction (i.e., a heart attack), and coronary revascularization procedures. Cerebrovascular events are intended to include ischemic or hemorrhagic stroke (also known as cerebrovascular accidents) and transient ischemic attacks. Intermittent claudication is a clinical manifestation of peripheral vessel disease. The term "atherosclerotic disease event" as used herein is intended to encompass coronary heart disease events, cerebrovascular events, and intermittent claudication. It is intended that persons who have previously experienced one or more non-fatal atherosclerotic disease events are those for whom the potential for recurrence of such an event exists. The term "atherosclerosis related disorders" should be understood to mean disorders associated with, caused by, or resulting from atherosclerosis.

The term "hypertension" as used herein includes essential, or primary, hypertension wherein the cause is not known or where hypertension is due to greater than one cause, such as changes in both the heart and blood vessels; and secondary hypertension wherein the cause is known. Causes of secondary hypertension include, but are not limited to obesity; kidney disease; hormonal disorders; use of certain drugs, such as oral contraceptives, corticosteroids, cyclosporin, and the like. The term "hypertension" encompasses high blood pressure, in which both the systolic and diastolic pressure levels are elevated ($\geq$140 mmHg/$\geq$90 mmHg), and

isolated systolic hypertension, in which only the systolic pressure is elevated to greater than or equal to 140 mm Hg, while the diastolic pressure is less than 90 mm Hg. Normal blood pressure may be defined as less than 120 mmHg systolic and less than 80 mmHg diastolic. A hypertensive subject is a subject with hypertension. A pre-hypertensive subject is a subject with a blood pressure that is between 120 mmHg over 80 mmHg and 139 mmHg over 89 mmHg. One outcome of treatment is decreasing blood pressure in a subject with high blood pressure. Treatment of hypertension refers to the administration of the compounds and combinations of the present invention to treat hypertension in a hypertensive subject. Treatment of hypertension-related disorder refers to the administration of a compound or combination of the present invention to treat the hypertension-related disorder. Prevention of hypertension, or a hypertension related disorder, refers to the administration of the combinations of the present invention to a pre-hypertensive subject to prevent the onset of hypertension or a hypertension related disorder. The hypertension-related disorders herein are associated with, caused by, or result from hypertension. Examples of hypertension-related disorders include, but are not limited to: heart disease, heart failure, heart attack, kidney failure, and stroke.

Dyslipidemias and lipid disorders are disorders of lipid metabolism including various conditions characterized by abnormal concentrations of one or more lipids (i.e. cholesterol and triglycerides), and/or apolipoproteins (i.e., apolipoproteins A, B, C and E), and/or lipoproteins (i.e., the macromolecular complexes formed by the lipid and the apolipoprotein that allow lipids to circulate in blood, such as LDL, VLDL and IDL). Hyperlipidemia is associated with abnormally high levels of lipids, LDL and VLDL cholesterol, and/or triglycerides. Treatment of dyslipidemia refers to the administration of the combinations of the present invention to a dyslipidemic subject. Prevention of dyslipidemia refers to the administration of the combinations of the present invention to a pre-dyslipidemic subject. A pre-dyslipidemic subject is a subject with higher than normal lipid levels, that is not yet dyslipidemic.

The terms "dyslipidemia related disorders" and "lipid disorder related disorders" should be understood to mean disorders associated with, caused by, or resulting from dyslipidemia or lipid disorders. Examples of dylipidemia related disorder and lipid disorder related disorders include, but are not limited to: hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low high density lipoprotein (HDL) levels, high plasma low density lipoprotein (LDL) levels, atherosclerosis and its sequelae, coronary artery or carotid artery disease, heart attack, and stroke.

The term "obesity" as used herein is a condition in which there is an excess of body fat. The operational definition of obesity is based on the Body Mass Index (BMI), which is calculated as body weight per height in meters squared (kg/m^2). "Obesity" refers to a condition whereby an otherwise healthy subject has a Body Mass Index (BMI) greater than or equal to 30 kg/m^2, or a condition whereby a subject with at least one co-morbidity has a BMI greater than or equal to 27 kg/m^2. An "obese subject" is an otherwise healthy subject with a Body Mass Index (BMI)

greater than or equal to 30 kg/m^2 or a subject with at least one co-morbidity with a BMI greater than or equal to 27 kg/m^2. An overweight subject is a subject at risk of obesity. A "subject at risk of obesity" is an otherwise healthy subject with a BMI of 25 kg/m^2 to less than 30 kg/m^2 or a subject with at least one co-morbidity with a BMI of 25 kg/m^2 to less than 27 kg/m^2.

The increased risks associated with obesity occur at a lower Body Mass Index (BMI) in Asians. In Asian countries, including Japan, "obesity" refers to a condition whereby a subject with at least one obesity-induced or obesity-related co-morbidity, that requires weight reduction or that would be improved by weight reduction, has a BMI greater than or equal to 25 kg/m^2. In Asian countries, including Japan, an "obese subject" refers to a subject with at least one obesity-induced or obesity-related co-morbidity that requires weight reduction or that would be improved by weight reduction, with a BMI greater than or equal to 25 kg/m^2. In Asia-Pacific, a "subject at risk of obesity" is a subject with a BMI of greater than 23 kg/m^2 to less than 25 kg/m^2.

As used herein, the term "obesity" is meant to encompass all of the above definitions of obesity.

Obesity-induced or obesity-related co-morbidities include, but are not limited to, diabetes mellitus, non-insulin dependent diabetes mellitus - type 2, diabetes associated with obesity, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, insulin resistance syndrome, dyslipidemia, hypertension, hypertension associated with obesity, hyperuricacidemia, gout, coronary artery disease, myocardial infarction, angina pectoris, sleep apnea syndrome, Pickwickian syndrome, fatty liver; cerebral infarction, cerebral thrombosis, transient ischemic attack, orthopedic disorders, arthritis deformans, lumbodynia, emmeniopathy, and infertility. In particular, co-morbidities include: hypertension, hyperlipidemia, dyslipidemia, glucose intolerance, cardiovascular disease, sleep apnea, and other obesity-related conditions.

Treatment of obesity and obesity-related disorders refers to the administration of the compounds of the present invention to reduce or maintain the body weight of an obese subject. One outcome of treatment may be reducing the body weight of an obese subject relative to that subject's body weight immediately before the administration of the compounds of the present invention. Another outcome of treatment may be preventing body weight regain of body weight previously lost as a result of diet, exercise, or pharmacotherapy. Another outcome of treatment may be decreasing the occurrence of and/or the severity of obesity-related diseases. The treatment may suitably result in a reduction in food or calorie intake by the subject, including a reduction in total food intake, or a reduction of intake of specific components of the diet such as carbohydrates or fats; and/or the inhibition of nutrient absorption; and/or the inhibition of the reduction of metabolic rate; and in weight reduction in patients in need thereof. The treatment may also result in an alteration of metabolic rate, such as an increase in metabolic rate, rather than or in addition to an inhibition of the reduction of metabolic rate; and/or in minimization of the metabolic resistance that normally results from weight loss.

Prevention of obesity and obesity-related disorders refers to the administration of the compounds of the present invention to reduce or maintain the body weight of a subject at risk of obesity. One outcome of prevention may be reducing the body weight of a subject at risk of obesity relative to that subject's body weight immediately before the administration of the compounds of the present invention. Another outcome of prevention may be preventing body weight regain of body weight previously lost as a result of diet, exercise, or pharmacotherapy. Another outcome of prevention may be preventing obesity from occurring if the treatment is administered prior to the onset of obesity in a subject at risk of obesity. Another outcome of prevention may be decreasing the occurrence and/or severity of obesity-related disorders if the treatment is administered prior to the onset of obesity in a subject at risk of obesity. Moreover, if treatment is commenced in already obese subjects, such treatment may prevent the occurrence, progression or severity of obesity-related disorders, such as, but not limited to, arteriosclerosis, Type II diabetes, polycystic ovarian disease, cardiovascular diseases, osteoarthritis, dermatological disorders, hypertension, insulin resistance, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and cholelithiasis.

The obesity-related disorders herein are associated with, caused by, or result from obesity. Examples of obesity-related disorders include overeating and bulimia, hypertension, diabetes, elevated plasma insulin concentrations and insulin resistance, dyslipidemias, hyperlipidemia, endometrial, breast, prostate and colon cancer, osteoarthritis, obstructive sleep apnea, cholelithiasis, gallstones, heart disease, abnormal heart rhythms and arrythmias, myocardial infarction, congestive heart failure, coronary heart disease, sudden death, stroke, polycystic ovarian disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, and other pathological conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, e.g, children with acute lymphoblastic leukemia. Further examples of obesity-related disorders are metabolic syndrome, also known as syndrome X, insulin resistance syndrome, sexual and reproductive dysfunction, such as infertility, hypogonadism in males and hirsutism in females, gastrointestinal motility disorders, such as obesity-related gastro-esophageal reflux, respiratory disorders, such as obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), cardiovascular disorders, inflammation, such as systemic inflammation of the vasculature, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, hyperuricaemia, lower back pain, gallbladder disease, gout, and kidney cancer. The compounds of the present invention are also useful for reducing the risk of secondary outcomes of obesity, such as reducing the risk of left ventricular hypertrophy.

The compounds of formula I are also useful for treating or preventing obesity and obesity-related disorders in cats and dogs. As such, the term "mammal" includes companion animals such as cats and dogs.

The term "metabolic syndrome", also known as syndrome X, is defined in the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670. E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356-359. Briefly, a person is defined as having metabolic syndrome if the person has three or more of the following disorders: abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, high blood pressure, and high fasting plasma glucose. The criteria for these are defined in ATP-III. Treatment of metabolic syndrome refers to the administration of the combinations of the present invention to a subject with metabolic syndrome. Prevention of metabolic syndrome refers to the administration of the combinations of the present invention to a subject with two of the disorders that define metabolic syndrome. A subject with two of the disorders that define metabolic syndrome is a subject that has developed two of the disorders that define metabolic syndrome, but has not yet developed three or more of the disorders that define metabolic syndrome.

Left ventricular hypertrohpy (LVH) is identified based on left ventricular mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT). Left ventricular mass index is defined as left ventricular mass in grams divided by body surface area in meters^2. Relative wall thickness is defined as 2 x posterior wall thickness/left ventricular end diastolic diameter. Normal LVMI values are typically 85 and normal RWT approximately 0.36. A male subject with LVH has a LVMI greater than 131 g/m^2; a female subject with LVH has a LVMI greater than 100 g/m^2. A subject with an elevated LVMI value is a male subject with a LVMI between 85 g/m^2 and 131 g/m^2, or a female subject with a LVMI between 85 g/m^2 and 100 g/m^2.

Treatment of cardiac hypertrophy, or left ventricular hypertrophy, refers to the administration of the combinations of the present invention to a subject with cardiac hypertrophy or left ventricular hypertrophy. Prevention of cardiac hypertrophy, or left ventricular hypertrophy, refers to the administration of the combinations of the present invention to decrease or maintain the LVMI in a subject with an elevated LVMI value or to prevent the increase of LVMI in a subject with a normal LVMI value.

One outcome of treatment of cardiac hypertrophy or left ventricular hypertrophy may be a decrease in ventricular mass. Another outcome of treatment of cardiac hypertrophy or left ventricular hypertrophy may be a decrease in the rate of increase of ventricular mass. Another outcome of treatment of cardiac hypertrophy or left ventricular hypertrophy may be a decrease in ventricular wall thickness. Another outcome of treatment of cardiac hypertrophy of left ventricular hypertrophy may be the decrease in the rate of increase in ventricular wall thickness.

The terms "administration of" and or "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention or a prodrug of a compound of the invention to the individual or mammal in need of treatment.

The administration of the compound of structural formula I in order to practice the present methods of therapy is carried out by administering an effective amount of the compound of structural formula I to the mammal in need of such treatment or prophylaxis. The need for a prophylactic administration according to the methods of the present invention is determined via the use of well known risk factors. The effective amount of an individual compound is determined, in the final analysis, by the physician or veterinarian in charge of the case, but depends on factors such as the exact disease to be treated, the severity of the disease and other diseases or conditions from which the patient suffers, the chosen route of administration other drugs and treatments which the patient may concomitantly require, and other factors in the physician's judgment.

The usefulness of the present compounds in these diseases or disorders may be demonstrated in animal disease models that have been reported in the literature.

The magnitude of prophylactic or therapeutic dose of a compound of Formula I will, of course, vary with the nature of the severity of the condition to be treated and with the particular compound of Formula I and its route of administration. It will also vary according to the age, weight and response of the individual patient. In general, the daily dose range lie within the range of from about 0.001 mg to about 100 mg per kg body weight of a mammal, preferably 0.01 mg to about 50 mg per kg, and most preferably 0.1 to 10 mg per kg, in single or divided doses. On the other hand, it may be necessary to use dosages outside these limits in some cases.

For use where a composition for intravenous administration is employed, a suitable dosage range is from about 0.001 mg to about 100 mg in one embodiment from about 0.01 mg to about 50 mg, and in another embodiment from 0.1 mg to 10 mg of a compound of Formula I per kg of body weight per day.

In the case where an oral composition is employed, a suitable dosage range is, e.g. from about 0.01 mg to about 1000 mg of a compound of Formula I per day. In one embodiment, the range is from about 0.1 mg to about 10 mg per day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing from 0.01 to 1,000 mg, preferably 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 12.5, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 or 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated.

Another aspect of the present invention provides pharmaceutical compositions which comprises a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. The term "composition", as in pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) (pharmaceutically acceptable excipients) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of

one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of Formula I, additional active ingredient(s), and pharmaceutically acceptable excipients.

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, particularly a human or a companion animal such as a dog or cat, with an effective dosage of a compound of the present invention. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonary, and nasal routes of administration, and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols, and the like.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a compound of Formula I as an active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and may also contain a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. The compositions include compositions suitable for oral, rectal, topical, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous), ocular (ophthalmic), pulmonary (aerosol inhalation), or nasal administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well-known in the art of pharmacy.

For administration by inhalation, the compounds of the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or nebulizers, or as powders which may be formulated and the powder composition may be inhaled with the aid of an insufflation powder inhaler device. The preferred delivery systems for inhalation are metered dose inhalation (MDI) aerosol, which may be formulated as a suspension or solution of a compound of Formula I in suitable propellants, such as fluorocarbons or hydrocarbons and dry powder inhalation (DPI) aerosol, which may be formulated as a dry powder of a compound of Formula I with or without additional excipients.

Suitable topical formulations of a compound of formula I include transdermal devices, aerosols, creams, solutions, ointments, gels, lotions, dusting powders, and the like. The topical pharmaceutical compositions containing the compounds of the present invention ordinarily include about 0.005% to 5% by weight of the active compound in admixture with a pharmaceutically acceptable vehicle. Transdermal skin patches useful for administering the compounds of the present invention include those known to those of ordinary skill in that art.

In practical use, the compounds of Formula I can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of

preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like in the case of oral liquid preparations, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solid preparations such as, for example, powders, capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations. Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques.

In addition to the common dosage forms set out above, the compounds of Formula I may also be administered by controlled release means and/or delivery devices such as those described in U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 3,630,200 and 4,008,719.

Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules (including timed release and sustained release formulations), pills, cachets, powders, granules or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, as a powder or granules or as a solution or a suspension in an aqueous liquid, a non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion or a water-in-oil liquid emulsion, including elixirs, tinctures, solutions, suspensions, syrups and emulsions. Such compositions may be prepared by any of the methods of pharmacy but all methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation. For example, a tablet may be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. Desirably, each tablet cachet or capsule contains from about 0.01 to 1,000 mg, particularly 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 250, 500, 750 and 1,000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated.

Additional suitable means of administration of the compounds of the present invention include injection, intravenous bolus or infusion, intraperitoneal, subcutaneous, intramuscular, intranasal, and topical, with or without occlusion.

Exemplifying the invention is a pharmaceutical composition comprising any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier. Also exemplifying the invention is a pharmaceutical composition made by combining any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier. An illustration of the invention is a process for making a pharmaceutical composition comprising combining any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier.

The dose may be administered in a single daily dose or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily. Furthermore, based on the properties of the individual compound selected for administration, the dose may be administered less frequently, e.g., weekly, twice weekly, monthly, etc. The unit dosage will, of course, be correspondingly larger for the less frequent administration.

When administered via intranasal routes, transdermal routes, by rectal or vaginal suppositories, or through a continual intravenous solution, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen.

The following are examples of representative pharmaceutical dosage forms for the compounds of Formula I:

Injectable Suspension (I.M.)	mg/mL
Compound of Formula I	10
Methylcellulose	5.0
Tween 80	0.5
Benzyl alcohol	9.0
Benzalkonium chloride	1.0
Water for injection to a total volume of 1 mL	

Tablet	mg/tablet
Compound of Formula I	25
Microcrystalline Cellulose	415
Povidone	14.0
Pregelatinized Starch	43.5
Magnesium Stearate	2.5
	500

Capsule	mg/capsule
Compound of Formula I	25
Lactose Powder	573.5
Magnesium Stearate	1.5
	600

Aerosol	Per canister
Compound of Formula I	24 mg
Lecithin, NF Liq. Conc.	1.2 mg
Trichlorofluoromethane, NF	4.025 g
Dichlorodifluoromethane, NF	12.15 g

Compounds of Formula I may be used in combination with other drugs that are used in the treatment/prevention/suppression or amelioration of the diseases, disorders or conditions for which compounds of Formula I are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of Formula I. When a compound of Formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of Formula I is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of

Formula I. Examples of other active ingredients that may be combined with a compound of Formula I include, but are not limited to: other anti-diabetic agents, anti-dylipidemic agents, and anti-hypertensive agents, anti-obesity agents, and anorectic agents, which may be administered separately or in the same pharmaceutical compositions.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of an AMPK-activated protein kinase (AMPK) mediated disease, which method comprises administration to a patient in need of such treatment or at risk of developing an AMPK mediated disease of an amount of an AMPK activator and an amount of one or more active ingredients, such that together they give effective relief.

In a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising an AMPK activator and one or more active ingredients, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

Thus, according to a further aspect of the present invention there is provided the use of an AMPK activator and one or more active ingredients for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of an AMPK mediated disease. In a further or alternative aspect of the present invention, there is therefore provided a product comprising an AMPK activator and one or more active ingredients as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment or prevention of an AMPK mediated disease. Such a combined preparation may be, for example, in the form of a twin pack.

It will be appreciated that for the treatment or prevention of diabetes, obesity, hypertension, Metabolic Syndrome, dyslipidemia, cancer, atherosclerosis, and related disorders thereof, a compound of the present invention may be used in conjunction with another pharmaceutical agent effective to treat that disorder.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of diabetes, obesity, hypertension, Metabolic Syndrome, dyslipidemia, cancer, atherosclerosis, and related disorders thereof, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of the present invention and an amount of another pharmaceutical agent effective to threat that disorder, such that together they give effective relief.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of diabetes, obesity, hypertension, Metabolic Syndrome, dyslipidemia, cancer, atherosclerosis, and related disorders thereof, which method comprises administration to a patient in need of such treatment an amount of a compound of the present invention and an amount of another pharmaceutical agent useful in treating that particular condition, such that together they give effective relief.

Suitable pharmaceutical agents of use in combination with a compound of the present invention, include, but are not limited to:

(a) anti-diabetic agents such as (1) PPARγ agonists such as glitazones (e.g. ciglitazone; darglitazone; englitazone; isaglitazone (MCC-555); pioglitazone (ACTOS); rosiglitazone

(AVANDIA); troglitazone; rivoglitazone, BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD, GW-0207, LG-100641, R483, and LY-300512, and the like and compounds disclosed in WO97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685, and 03/027112 and SPPARMS (selective PPAR gamma modulators) such as T131 (Amgen), FK614 (Fujisawa), netoglitazone, and metaglidasen; (2) biguanides such as buformin; metformin; and phenformin, and the like; (3) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as ISIS 113715, A-401674, A-364504, IDD-3, IDD 2846, KP-40046, KR61639, MC52445, MC52453, C7, OC-060062, OC-86839, OC29796, TTP-277BC1, and those agents disclosed in WO 04/041799, 04/050646, 02/26707, 02/26743, 04/092146, 03/048140, 04/089918, 03/002569, 04/065387, 04/127570, and US 2004/167183; (4) sulfonylureas such as acetohexamide; chlorpropamide; diabinese; glibenclamide; glipizide; glyburide; glimepiride; gliclazide; glipentide; gliquidone; glisolamide; tolazamide; and tolbutamide, and the like; (5) meglitinides such as repaglinide, metiglinide (GLUFAST) and nateglinide, and the like; (6) alpha glucoside hydrolase inhibitors such as acarbose; adiposine; camiglibose; emiglitate; miglitol; voglibose; pradimicin-Q; salbostatin; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; and MOR 14, and the like; (7) alpha-amylase inhibitors such as tendamistat, trestatin, and Al-3688, and the like; (8) insulin secreatagogues such as linogliride nateglinide, mitiglinide (GLUFAST), ID1101 A-4166, and the like; (9) fatty acid oxidation inhibitors, such as clomoxir, and etomoxir, and the like; (10) A2 antagonists, such as midaglizole; isaglidole; deriglidole; idazoxan; earoxan; and fluparoxan, and the like; (11) insulin or insulin mimetics, such as biota, LP-100, novarapid, insulin detemir, insulin lispro, insulin glargine, insulin zinc suspension (lente and ultralente); Lys-Pro insulin, GLP-1 (17-36), GLP-1 (73-7) (insulintropin); GLP-1 (7-36)-NH_2) exenatide/Exendin-4, Exenatide LAR, Linaglutide, AVE0010, CJC 1131, BIM51077, CS 872, THO318, BAY-694326, GP010, ALBUGON (GLP-1 fused to albumin), HGX-007 (Epac agonist), S-23521, and compounds disclosed in WO 04/022004, WO 04/37859, and the like; (12) non-thiazolidinediones such as JT-501, and farglitazar (GW-2570/GI-262579), and the like; (13) PPARα/γ dual agonists such as AVE 0847, CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LBM 642, LR-90, LY510919, MK-0767, ONO 5129, SB 219994, TAK-559, TAK-654, 677954 (GlaxoSmithkline), E-3030 (Eisai), LY510929 (Lilly), AK109 (Asahi), DRF2655 (Dr. Reddy), DRF8351 (Dr. Reddy), MC3002 (Maxocore), TY51501 (ToaEiyo), farglitazar, naveglitazar, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar (GALIDA), reglitazar (JT-501), chiglitazar, and those disclosed in WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453; and (14), insulin, insulin mimetics and other insulin sensitizing drugs; (15) VPAC2 receptor agonists; (16) GLK modulators, such as PSN105, RO 281675, RO 274375 and those disclosed in WO 03/015774, WO 03/000262, WO 03/055482, WO 04/046139, WO 04/045614, WO 04/063179, WO 04/063194, WO 04/050645, and the like; (17) retinoid modulators such as

those disclosed in WO 03/000249; (18) GSK 3beta/GSK 3 inhibitors such as 4-[2-(2-bromophenyl)-4-(4-fluorophenyl-1H-imidazol-5-yl]pyridine, CT21022, CT20026, CT-98023, SB-216763, SB410111, SB-675236, CP-70949, XD4241 and those compounds disclosed in WO 03/037869, 03/03877, 03/037891, 03/024447, 05/000192, 05/019218 and the like; (19) glycogen phosphorylase (HGLPa) inhibitors, such as AVE 5688, PSN 357, GPi-879, those disclosed in WO 03/037864, WO 03/091213, WO 04/092158, WO 05/013975, WO 05/013981, US 2004/0220229, and JP 2004-196702, and the like; (20) ATP consumption promotors such as those disclosed in WO 03/007990; (21) fixed combinations of PPAR γ agonists and metformin such as AVANDAMET; (22) PPAR pan agonists such as GSK 677954; (23) GPR40 (G-protein coupled receptor 40) also called SNORF 55 such as BG 700, and those disclosed in WO 04/041266, 04/022551, 03/099793; (24) GPR119 (G-protein coupled receptor 119, also called RUP3; SNORF 25) such as RUP3, HGPRBMY26, PFI 007, SNORF 25; (25) adenosine receptor 2B antagonists such as ATL-618, ATl-802, E3080, and the like; (26) carnitine palmitoyl transferase inhibitors such as ST 1327, and ST 1326, and the like; (27) Fructose 1,6-bisphospohatase inhibitors such as CS-917, MB7803, and the like; (28) glucagon antagonists such as AT77077, BAY 694326, GW 4123X, NN2501, and those disclosed in WO 03/064404, WO 05/00781, US 2004/0209928, US 2004/029943, and the like; (30) glucose-6-phosphase inhibitors; (31) phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) inhibitors; (32) pyruvate dehydrogenase kinase (PDK) activators; (33) RXR agonists such as MC1036, CS00018, JNJ 10166806, and those disclosed in WO 04/089916, US 6759546, and the like; (34) SGLT inhibitors such as AVE 2268, KGT 1251, T1095/RWJ 394718; (35) BLX-1002; (36) alpha glucosidase inhibitors; (37) glucagon receptor agonists; (38) glucokinase activators; 39) GIP-1; 40) insulin secretagogues; 41) GPR-40 agonists, such as TAK-875, 5-[4-[[(1R)-4-[6-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-2-methylpyridine-3-yl]-2,3-dihydro-1H-indene-1-yl]oxy]phenyl]isothiazole-3-ol 1-oxide, 5-(4-((3-(2,6-dimethyl-4-(3-(methylsulfonyl)propoxy)phenyl)phenyl)methoxy)phenyl)iso, 5-(4-((3-(2-methyl-6-(3-hydroxypropoxy)pyridine-3-yl)-2-methylphenyl)methoxy)phenyl)isothiazole-3-ol 1-oxide, and 5-[4-[[3-[4-(3-aminopropoxy)-2,6-dimethylphenyl]phenyl]methoxy]phenyl]isothiazole-3-ol 1-oxide), and those disclosed in WO 11/078371.

(b) anti-dyslipidemic agents such as (1) bile acid sequestrants such as, cholestyramine, colesevelem, colestipol, dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran; Colestid®; LoCholest®; and Questran®, and the like; (2) HMG-CoA reductase inhibitors such as atorvastatin, itavastatin, pitavastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin, rosuvastatin (ZD-4522), and other statins, particularly simvastatin; (3) HMG-CoA synthase inhibitors; (4) cholesterol absorption inhibitors such as FMVP4 (Forbes Medi-Tech), KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical), FM-VA12 (Forbes Medi-Tech), FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech), stanol esters, beta-sitosterol, sterol glycosides such as tiqueside; and azetidinones such as ezetimibe, and those disclosed in WO 04/005247 and the like; (5) acyl coenzyme A -cholesterol

acyl transferase (ACAT) inhibitors such as avasimibe, eflucimibe, pactimibe (KY505), SMP 797 (Sumitomo), SM32504 (Sumitomo), and those disclosed in WO 03/091216, and the like; (6) CETP inhibitors such as anacetrapib, JTT 705 (Japan Tobacco), torcetrapib, CP 532,632, BAY63-2149 (Bayer), SC 591, SC 795, and the like; (7) squalene synthetase inhibitors; (8) anti-oxidants such as probucol, and the like; (9) PPARα agonists such as beclofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clofibrate, etofibrate, fenofibrate, gemcabene, and gemfibrozil, GW 7647, BM 170744 (Kowa), LY518674 (Lilly), GW590735 (GlaxoSmithkline), KRP-101 (Kyorin), DRF10945 (Dr. Reddy), NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche, ST1929 (Sigma Tau) MC3001/MC3004 (MaxoCore Pharmaceuticals, gemcabene calcium, other fibric acid derivatives, such as Atromid®, Lopid® and Tricor®, and those disclosed in US 6,548,538, and the like; (10) FXR receptor modulators such as GW 4064 (GlaxoSmithkline), SR 103912, QRX401, LN-6691 (Lion Bioscience), and those disclosed in WO 02/064125, WO 04/045511, and the like; (11) LXR receptor modulators such as GW 3965 (GlaxoSmithkline), T9013137, and XTCO179628 (X-Ceptor Therapeutics/Sanyo), and those disclosed in WO 03/031408, WO 03/063796, WO 04/072041, and the like; (12) lipoprotein synthesis inhibitors such as niacin; (13) renin angiotensin system inhibitors; (14) PPAR δ partial agonists, such as those disclosed in WO 03/024395; (15) bile acid reabsorption inhibitors, such as BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, and the like; and bile acid sequesterants such as colesevelam (WELCHOL/ CHOLESTAGEL), colestipol, cholestyramine, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran, (16) PPARδ agonists such as GW 501516 (Ligand, GSK), GW 590735, GW-0742 (GlaxoSmithkline), T659 (Amgen/Tularik), LY934 (Lilly), NNC610050 (Novo Nordisk) and those disclosed in WO97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493, WO 03/035603, WO 03/072100, WO 03/097607, WO 04/005253, WO 04/007439, and JP10237049, and the like; (17) triglyceride synthesis inhibitors; (18) microsomal triglyceride transport (MTTP) inhibitors, such as implitapide, LAB687, JTT130 (Japan Tobacco), CP346086, and those disclosed in WO 03/072532, and the like; (19) transcription modulators; (20) squalene epoxidase inhibitors; (21) low density lipoprotein (LDL) receptor inducers; (22) platelet aggregation inhibitors; (23) 5-LO or FLAP inhibitors; and (24) niacin receptor agonists including HM74A receptor agonists; (25) PPAR modulators such as those disclosed in WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453; (26) niacin-bound chromium, as disclosed in WO 03/039535; (27) substituted acid derivatives disclosed in WO 03/040114; (28) infused HDL such as LUV/ETC-588 (Pfizer), APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer), ETC-642 (Pfizer), ISIS301012, D4F (Bruin Pharma), synthetic trimeric ApoA1, Bioral Apo A1 targeted to foam cells, and the like; (29) IBAT inhibitors such as BARI143/HMR145A/ HMR1453 (Sanofi-Aventis, PHA384640E (Pfizer), S8921 (Shionogi) AZD7806 (AstrZeneca), AK105 (Asah Kasei), and the like; (30) Lp-PLA2 inhibitors such as SB480848 (GlaxoSmithkline), 659032 (GlaxoSmithkline),

677116 (GlaxoSmithkline), and the like; (31) other agents which affect lipic composition including ETC1001/ESP31015 (Pfizer), ESP-55016 (Pfizer), AGI1067 (AtheroGenics), AC3056 (Amylin), AZD4619 (AstrZeneca); and

(c) anti-hypertensive agents such as (1) diuretics, such as thiazides, including chlorthalidone, chlorthiazide, dichlorophenamide, hydroflumethiazide, indapamide, and hydrochlorothiazide; loop diuretics, such as bumetanide, ethacrynic acid, furosemide, and torsemide; potassium sparing agents, such as amiloride, and triamterene; and aldosterone antagonists, such as spironolactone, epirenone, and the like; (2) beta-adrenergic blockers such as acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol, and timolol, and the like; (3) calcium channel blockers such as amlodipine, aranidipine, azelnidipine, barnidipine, benidipine, bepridil, cinaldipine, clevidipine, diltiazem, efonidipine, felodipine, gallopamil, isradipine, lacidipine, lemildipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nilvadipine, nimodepine, nisoldipine, nitrendipine, manidipine, pranidipine, and verapamil, and the like; (4) angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as benazepril; captopril; cilazapril; delapril; enalapril; fosinopril; imidapril; losinopril; moexipril; quinapril; quinaprilat; ramipril; perindopril; perindropril; quanipril; spirapril; tenocapril; trandolapril, and zofenopril, and the like; (5) neutral endopeptidase inhibitors such as omapatrilat, cadoxatril and ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030, and the like; (6) endothelin antagonists such as tezosentan, A308165, and YM62899, and the like; (7) vasodilators such as hydralazine, clonidine, minoxidil, and nicotinyl alcohol, nicotinic acid or salt thereof, and the like; (8) angiotensin II receptor antagonists such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, pratosartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, and EXP-3137, FI6828K, and RNH6270, and the like; (9) α/β adrenergic blockers as nipradilol, arotinolol and amosulalol, and the like; (10) alpha 1 blockers, such as terazosin, urapidil, prazosin, bunazosin, trimazosin, doxazosin, naftopidil, indoramin, WHIP 164, and XEN010, and the like; (11) alpha 2 agonists such as lofexidine, tiamenidine, moxonidine, rilmenidine and guanobenz, and the like; (12) aldosterone inhibitors, and the like; (13) angiopoietin-2-binding agents such as those disclosed in WO 03/030833; and

(d) anti-obesity agents, such as (1) 5HT (serotonin) transporter inhibitors, such as paroxetine, fluoxetine, fenfluramine, fluvoxamine, sertraline, and imipramine, and those disclosed in WO 03/00663, as well as serotonin/noradrenaline re uptake inhibitors such as sibutramine (MERIDIA/REDUCTIL) and dopamine uptake inhibitor/Norepenephrine uptake inhibitors such as radafaxine hydrochloride, 353162 (GlaxoSmithkline), and the like; (2) NE (norepinephrine) transporter inhibitors, such as GW 320659, despiramine, talsupram, and nomifensine; (3) CB1 (cannabinoid-1 receptor) antagonist/inverse agonists, such as taranabant, rimonabant (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), AVE1625

(Sanofi-Aventis), BAY 65-2520 (Bayer), SLV 319 (Solvay), SLV326 (Solvay), CP945598 (Pfizer), E-6776 (Esteve), O1691 (Organix), ORG14481 (Organon), VER24343 (Vernalis), NESS0327 (Univ of Sassari/Univ of Cagliari), and those disclosed in US Patent Nos. 4,973,587, 5,013,837, 5,081,122, 5,112,820, 5,292,736, 5,532,237, 5,624,941, 6,028,084, and 6,509367; and WO 96/33159, WO97/29079, WO98/31227, WO 98/33765, WO98/37061, WO98/41519, WO98/43635, WO98/43636, WO99/02499, WO00/10967, WO00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO 03/040107, WO 04/096763, WO 04/111039, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/013120, WO 05/000301, WO 05/016286, WO 05/066126 and EP-658546 and the like; (4) ghrelin agonists/antagonists, such as BVT81-97 (BioVitrum), RC1291 (Rejuvenon), SRD-04677 (Sumitomo), unacylated ghrelin (TheraTechnologies), and those disclosed in WO 01/87335, WO 02/08250, WO 05/012331, and the like; (5) H3 (histamine H3) antagonist/inverse agonists, such as thioperamide, 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl N-(4-pentenyl)carbamate), clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), and A331440, and those disclosed in WO 02/15905; and O-[3-(1H-imidazol-4-yl)propanol]carbamates (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), piperidine-containing histamine H3-receptor antagonists (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001), benzophenone derivatives and related compounds (Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001)), substituted N-phenylcarbamates (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), and proxifan derivatives (Sasse, A. et al., J. Med. Chem.. 43:3335-43 (2000)) and histamine H3 receptor modulators such as those disclosed in WO 03/024928 and WO 03/024929; (6) melanin-concentrating hormone 1 receptor (MCH1R) antagonists, such as T-226296 (Takeda), T71 (Takeda/Amgen), AMGN-608450, AMGN-503796 (Amgen), 856464 (GlaxoSmithkline), A224940 (Abbott), A798 (Abbott), ATC0175/AR224349 (Arena Pharmaceuticals), GW803430 (GlaxoSmithkine), NBI-1A (Neurocrine Biosciences), NGX-1 (Neurogen), SNP-7941 (Synaptic), SNAP9847 (Synaptic), T-226293 (Schering Plough), TPI-1361-17 (Saitama Medical School/University of California Irvine), and those disclosed WO 01/21169, WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480, WO 04/004611, WO 04/004726, WO 04/011438, WO 04/028459, WO 04/034702, WO 04/039764, WO 04/052848, WO 04/087680; and Japanese Patent Application Nos. JP 13226269, JP 1437059, JP2004315511, and the like; (7) MCH2R (melanin concentrating hormone 2R) agonist/antagonists; (8) NPY1 (neuropeptide Y Y1) antagonists, such as BMS205749, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, and GI-264879A; and those disclosed in U.S. Patent No. 6,001,836; and WO 96/14307, WO 01/23387, WO

99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, and WO 01/89528; (9) NPY5 (neuropeptide Y Y5) antagonists, such as 152,804, S2367 (Shionogi), E-6999 (Esteve), GW-569180A, GW-594884A (GlaxoSmithkline), GW-587081X, GW-548118X; FR 235,208; FR226928, FR 240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, C-75 (Fasgen) LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A,S2367 (Shionogi), JCF-104, and H409/22; and those compounds disclosed in U.S. Patent Nos. 6,140,354, 6,191,160, 6,258,837, 6,313,298, 6,326,375, 6,329,395, 6,335,345, 6,337,332, 6,329,395, and 6,340,683 ; and EP-01010691, EP-01044970, and FR252384; and PCT Publication Nos. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849, WO 03/028726, WO 05/014592, WO 05/01493; and Norman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000); (10) leptin, such as recombinant human leptin (PEG-OB, Hoffman La Roche) and recombinant methionyl human leptin (Amgen); (11) leptin derivatives, such as those disclosed in Patent Nos. 5,552,524; 5,552,523; 5,552,522; 5,521,283; and WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; and WO 96/23520; (12) opioid antagonists, such as nalmefene (Revex ®), 3-methoxynaltrexone, naloxone, and naltrexone; and those disclosed in WO 00/21509; (13) orexin antagonists, such as SB-334867-A (GlaxoSmithkline); and those disclosed in WO 01/96302, 01/68609, 02/44172, 02/51232, 02/51838, 02/089800, 02/090355, 03/023561, 03/032991, 03/037847, 04/004733, 04/026866, 04/041791, 04/085403, and the like; (14) BRS3 (bombesin receptor subtype 3) agonists; (15) CCK-A (cholecystokinin-A) agonists, such as AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623, PD170292, PD 149164, SR146131, SR125180, butabindide, and those disclosed in US 5,739,106; (16) CNTF (ciliary neurotrophic factors), such as GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindide; and PD170,292, PD 149164 (Pfizer); (17) CNTF derivatives, such as axokine (Regeneron); and those disclosed in WO 94/09134, WO 98/22128, and WO 99/43813; (18) GHS (growth hormone secretagogue receptor) agonists, such as NN703, hexarelin, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 and L-163,255, and those disclosed in U.S. Patent No. 6358951, U.S. Patent Application Nos. 2002/049196 and 2002/022637; and WO 01/56592, and WO 02/32888; (19) 5HT2c (serotonin receptor 2c) agonists, such as APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals), ATH88651 (Athersys), ATH88740 (Athersys), BVT933 (Biovitrum/GSK), DPCA37215 (BMS), IK264; LY448100 (Lilly), PNU 22394; WAY 470 (Wyeth), WAY629 (Wyeth), WAY161503 (Biovitrum), R-1065, VR1065 (Vernalis/Roche) YM 348; and those disclosed in U.S. Patent No. 3,914,250; and PCT Publications 01/66548, 02/36596, 02/48124, 02/10169, 02/44152;

02/51844, 02/40456, 02/40457, 03/057698, 05/000849, and the like; (20) Mc3r (melanocortin 3 receptor) agonists; (21) Mc4r (melanocortin 4 receptor) agonists, such as CHIR86036 (Chiron), CHIR915 (Chiron); ME-10142 (Melacure), ME-10145 (Melacure), HS-131 (Melacure), NBI72432 (Neurocrine Biosciences), NNC 70-619 (Novo Nordisk), TTP2435 (Transtech)and those disclosed in PCT Publications WO 99/64002, 00/74679, 01/991752, 01/0125192, 01/52880, 01/74844, 01/70708, 01/70337, 01/91752, 01/010842, 02/059095, 02/059107, 02/059108, 02/059117, 02/062766, 02/069095, 02/12166, 02/11715, 02/12178, 02/15909, 02/38544, 02/068387, 02/068388, 02/067869, 02/081430, 03/06604, 03/007949, 03/009847, 03/009850, 03/013509, 03/031410, 03/094918, 04/028453, 04/048345, 04/050610, 04/075823, 04/083208, 04/089951, 05/000339, and EP 1460069, and US 2005049269, and JP2005042839, and the like; (22) monoamine reuptake inhibitors, such as sibutratmine (Meridia ®/Reductil®) and salts thereof, and those compounds disclosed in U.S. Patent Nos. 4,746,680, 4,806,570, and 5,436,272, and U.S. Patent Publication No. 2002/0006964, and WO 01/27068, and WO 01/62341; (23) serotonin reuptake inhibitors, such as dexfenfluramine, fluoxetine, and those in U.S. Patent No. 6,365,633, and WO 01/27060, and WO 01/162341; (24) GLP-1 (glucagon-like peptide 1) agonists; (25) Topiramate (Topimax®); (26) phytopharm compound 57 (CP 644,673); (27) ACC2 (acetyl-CoA carboxylase-2) inhibitors; (28) β3 (beta adrenergic receptor 3) agonists, such as rafebergron/AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals) GW 427353 (solabegron hydrochloride), Trecadrine, Zeneca D7114, N-5984 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly), KT07924 (Kissei), SR 59119A, and those disclosed in US Patent Nos. 5,705,515, US 5,451,677; and WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 WO98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953, WO 03/037881, WO 04/108674, and the like; (29) DGAT1 (diacylglycerol acyltransferase 1) inhibitors; (30) DGAT2 (diacylglycerol acyltransferase 2)inhibitors; (31) FAS (fatty acid synthase) inhibitors, such as Cerulenin and C75; (32) PDE (phosphodiesterase) inhibitors, such as theophylline, pentoxifylline, zaprinast, sildenafil, amrinone, milrinone, cilostamide, rolipram, and cilomilast, as well as those described in WO 03/037432, WO 03/037899; (33) thyroid hormone β agonists, such as KB-2611 (KaroBioBMS), and those disclosed in WO 02/15845; and Japanese Patent Application No. JP 2000256190; (34) UCP-1 (uncoupling protein 1), 2, or 3 activators, such as phytanic acid, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-napthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid (TTNPB), and retinoic acid; and those disclosed in WO 99/00123; (35) acyl-estrogens, such as oleoyl-estrone, disclosed in del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (36) glucocorticoid receptor antagonists, such as CP472555 (Pfizer), KB 3305, and those disclosed in WO 04/000869, WO 04/075864, and the like; (37) 11β HSD-1 (11-beta hydroxy steroid dehydrogenase type 1) inhibitors, such as BVT 3498 (AMG 331), BVT 2733, 3-(1-adamantyl)-4-

ethyl-5-(ethylthio)-4H-1,2,4-triazole, 3-(1-adamantyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole, 3-adamantanyl-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-decahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a][11]annulene, and those compounds disclosed in WO 01/90091, 01/90090, 01/90092, 02/072084, 04/011410, 04/033427, 04/041264, 04/027047, 04/056744, 04/065351, 04/089415, 04/037251, and the like; (38) SCD-1 (stearoyl-CoA desaturase-1) inhibitors; (39) dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors, such as isoleucine thiazolidide, valine pyrrolidide, sitagliptin (Januvia), saxagliptin, alogliptin, NVP-DPP728, LAF237 (vildagliptin), P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, GSK 823093, E 3024, SYR 322, TS021, SSR 162369, GRC 8200, K579, NN7201, CR 14023, PHX 1004, PHX 1149, PT-630, SK-0403; and the compounds disclosed in WO 02/083128, WO 02/062764, WO 02/14271, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/005766, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/037327, WO 04/041795, WO 04/071454, WO 04/0214870, WO 04/041273, WO 04/041820, WO 04/050658, WO 04/046106, WO 04/067509, WO 04/048532, WO 04/099185, WO 04/108730, WO 05/009956, WO 04/09806, WO 05/023762, US 2005/043292, and EP 1 258 476; (40) lipase inhibitors, such as tetrahydrolipstatin (orlistat/XENICAL), ATL962 (Alizyme/Takeda), GT389255 (Genzyme/Peptimmune)Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, teasaponin, and diethylumbelliferyl phosphate, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactone, esteracin, ebelactone A, ebelactone B, and RHC 80267, and those disclosed in WO 01/77094, WO 04/111004, and U.S. Patent Nos. 4,598,089, 4,452,813, 5,512,565, 5,391,571, 5,602,151, 4,405,644, 4,189,438, and 4,242,453, and the like; (41) fatty acid transporter inhibitors; (42) dicarboxylate transporter inhibitors; (43) glucose transporter inhibitors; and (44) phosphate transporter inhibitors; (45) anorectic bicyclic compounds such as 1426 (Aventis) and 1954 (Aventis), and the compounds disclosed in WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747, and WO 03/015769; (46) peptide YY and PYY agonists such as PYY336 (Nastech/Merck), AC162352 (IC Innovations/Curis/Amylin), TM30335/TM30338 (7TM Pharma), PYY336 (Emisphere Tehcnologies), pegylated peptide YY3-36, those disclosed in WO 03/026591, 04/089279, and the like; (47) lipid metabolism modulators such as maslinic acid, erythrodiol, ursolic acid uvaol, betulinic acid, betulin, and the like and compounds disclosed in WO 03/011267; (48) transcription factor modulators such as those disclosed in WO 03/026576; (49) Mc5r (melanocortin 5 receptor) modulators, such as those disclosed in WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041, and the like; (50) Brain derived neutotropic factor (BDNF), (51) Mc1r (melanocortin 1 receptor modulators such as LK-184 (Proctor & Gamble), and the like; (52) 5HT6 antagonists such as BVT74316 (BioVitrum), BVT5182c (BioVitrum), E-6795 (Esteve), E-6814 (Esteve), SB399885 (GlaxoSmithkline), SB271046 (GlaxoSmithkline), RO-046790 (Roche), and the like; (53) fatty acid transport protein 4 (FATP4); (54) acetyl-CoA

carboxylase (ACC) inhibitors such as CP640186, CP610431, CP640188 (Pfizer); (55) C-terminal growth hormone fragments such as AOD9604 (Monash Univ/Metabolic Pharmaceuticals), and the like; (56) oxyntomodulin; (57) neuropeptide FF receptor antagonists such as those disclosed in WO 04/083218, and the like; (58) amylin agonists such as Symlin/pramlintide/AC137 (Amylin); (59) Hoodia and trichocaulon extracts; (60) BVT74713 and other gut lipid appetite suppressants; (61) dopamine agonists such as bupropion (WELLBUTRIN/GlaxoSmithkline); (62) zonisamide (ZONEGRAN/Dainippon/Elan), and the like; and

(e) anorectic agents suitable for use in combination with a compound of the present invention include, but are not limited to, aminorex, amphechloral, amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, cyclexedrine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, diphemethoxidine, N-ethylamphetamine, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, levophacetoperane, mazindol, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine; and pharmaceutically acceptable salts thereof. A particularly suitable class of anorectic agent are the halogenated amphetamine derivatives, including chlorphentermine, cloforex, clortermine, dexfenfluramine, fenfluramine, picilorex and sibutramine; and pharmaceutically acceptable salts thereof. Particular halogenated amphetamine derivatives of use in combination with a compound of the present invention include: fenfluramine and dexfenfluramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific compounds of use in combination with a compound of the present invention include: simvastatin, mevastatin, ezetimibe, atorvastatin, sitagliptin, metformin, sibutramine, orlistat, Qnexa, topiramate, naltrexone, bupriopion, phentermine, and losartan, losartan with hydrochlorothiazide. Specific CB1 antagonists/inverse agonists of use in combination with a compound of the present invention include: those described in WO03/077847, including: N-[3-(4-chlorophenyl)-2(S)-phenyl-1(S)-methylpropyl]-2-(4-trifluoromethyl-2-pyrimidyloxy)-2-methylpropanamide, N-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide, N-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof; as well as those in WO05/000809, which includes the following: 3-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-3-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropanenitrile, 1-{1-[1-(4-chlorophenyl)pentyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol. 3-((S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl)benzonitrile, 3-((S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl)benzonitrile, 3-((4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropyl]azetidin-1-yl}methyl)benzonitrile,

3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cyanophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile, 3-[(S)-(4-chlorophenyl)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, and 5-((4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl)thiophene-3-carbonitrile, and pharamecueitcally acceptable salts thereof; as well as: 3-[(S)-(4-chlorophenyl)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(S)-(4-chlorophenyl)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-fluorophenyl]-2-fluoro-2-methylpropyl} azetidin-1-yl)(4-chlorophenyl)methyl]benzonitrile, 3-[(S)-(4-cyanophenyl)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-fluorophenyl]-2-fluoro-2-methylpropyl} azetidin-1-yl)(4-cyanophenyl)methyl]benzonitrile, 3-[(S)-(4-cyanophenyl)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(S)-(4-chlorophenyl)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cyanophenyl)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 5-(3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)-1H-tetrazole, 5-(3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)-1-methyl-1H-tetrazole, 5-(3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)-2-methyl-2H-tetrazole, 3-[(4-chlorophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(4-chlorophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(4-cyanophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(4-cyanophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}(4-chlorophenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-chlorophenyl)[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl} azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cyanophenyl)[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl} azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cyanophenyl)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-chlorophenyl)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl](4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile,

3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl](4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cyanophenyl)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-chlorophenyl)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 5-[3-((S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl] azetidin-1-yl}methyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one, 5-[3-((S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one, 4-{(S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}-benzonitrile, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific NPY5 antagonists of use in combination with a compound of the present invention include: 3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrazinyl)-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide, 3-oxo-N-(7-trifluoromethylpyrido[3,2-b]pyridin-2-yl)spiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide, N-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide, trans-3'-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrimidinyl)spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamide, trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolyl)-4-imidazolyl]spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamide, trans-3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrazinyl)spiro[4-azaiso-benzofuran- 1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[5-(2-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[1-(3,5-difluorophenyl)-4-imidazolyl]-3-oxospiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-3-oxo-N-(1-phenyl-4-pyrazolyl)spiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[1-(2-fluorophenyl)-3-pyrazolyl]-3-oxospiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-3-oxo-N-(1-phenyl-3-pyrazolyl)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-3-oxo-N-(2-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

Specific ACC-1/2 inhibitors of use in combination with a compound of the present invention include: 1'-[(4,8-dimethoxyquinolin-2-yl)carbonyl]-6-(1H-tetrazol-5-yl)spiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-one; (5-{1'-[(4,8-dimethoxyquinolin-2-yl)carbonyl]-4-oxospiro[chroman-2,4'-piperidin]-6-yl}-2H-tetrazol-2-yl)methyl pivalate; 5-{1'-[(8-cyclopropyl-4-methoxyquinolin-2-yl)carbonyl]-4-oxospiro[chroman-2,4'-piperidin]-6-yl}nicotinic acid; 1'-(8-methoxy-4-morpholin-4-yl-2-naphthoyl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)spiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-one; and 1'-[(4-ethoxy-8-ethylquinolin-2-yl)carbonyl]-6-(1H-tetrazol-5-yl)spiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-one; and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. Specific MCH1R antagonist compounds of use in combination with a compound of the persent invention include: 1-{4-[(1-

ethylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}-4-[(4-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2(1H)-one, 4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-{4-[(1-isopropylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}pyridin-2(1H)-one, 1-[4-(azetidin-3-yloxy)phenyl]-4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]pyridin-2(1H)-one, 4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]-1-{4-[(1-ethylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}pyridin-2(1H)-one, 4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]-1-{4-[(1-propylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}pyridin-2(1H)-one, and 4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]-1-(4-{[(2S)-1-ethylazetidin-2-yl]methoxy}phenyl)pyridin-2(1H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Specific DP-IV inhibitors of use in combination with a compound of the present invention are selected from Januvia, 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine. In particular, the compound of formula I is favorably combined with 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific H3 (histamine H3) antagonists/inverse agonists of use in combination with a compound of the present invention include: those described in WO05/077905, including:3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-ethylpyrido[2,3-d]-pyrimidin-4(3H)-one, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-methylpyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 2-ethyl-3-(4-{3-[(3S)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 2-methyl-3-(4-{3-[(3S)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2,5-dimethyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-methyl-5-trifluoromethyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-5-methoxy-2-methyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-5-fluoro-2-methyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-7-fluoro-2-methyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-methoxy-2-methyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-fluoro-2-methyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-8-fluoro-2-methyl-4(3H)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclopentyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-methylpyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-fluoro-2-methylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-ethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 6-methoxy-2-methyl-3-{4-[3-(1-piperidinyl)propoxy]phenyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one, 6-methoxy-2-methyl-3-{4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one, 2,5-dimethyl-3-{4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}-4(3H)-quinazolinone, 2-methyl-3-{4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}-5-trifluoromethyl-4(3H)-quinazolinone, 5-fluoro-2-methyl-3-{4-[3-(1-piperidinyl)propoxy]phenyl}-4(3H)-quinazolinone, 6-methoxy-2-methyl-3-{4-[3-(1-piperidinyl)propoxy]phenyl}-4(3H)-quinazolinone, 5-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(3S)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 7-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(3S)-

3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 2-methyl-3-(4-{3-[(3S)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 5-fluoro-2-methyl-3-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 2-methyl-3-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 6-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 6-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific CCK1R agonists of use in combination with a compound of the present invention include: 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-1H -imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(2-fluoro-4-methylphenyl)-1H -imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)-1H -imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1H -imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; and 3-(4-{[1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific MC4R agonists of use in combination with a compound of the present invention include: 1) (5S)-1'-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-(2,3,4-trifluorophenyl)piperidin-4-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridine-7,4'-piperidine]; 2) (5R)-1'-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-piperidin-4-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridine-7,4'-piperidine]; 3) 2-(1'-{[(3S,4R)-1-tert-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridine-7,4'-piperidin]-5-yl)-2-methylpropanenitrile; 4) 1'-{[(3S,4R)-1-tert-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridine-7,4'-piperidine]; 5) N-[(3R,4R)-3-({3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-1'H,5H-spiro[furo-[3,4-b]pyridine-7,4'-piperidin]-1'-yl}carbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)-cyclopentyl]-N-methyltetrahydro-2H-pyran-4-amine; 6) 2-[3-chloro-1'-({(1R,2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-4-[methyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]-cyclopentyl}-carbonyl)-2-methyl-5H-spiro[furo[3,4-b]pyridine-7,4'-piperidin]-5-yl]-2-methyl-propane-nitrile; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Suitable neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonists may be favorably employed with the AMP-kinase activators of the present invention. NK-1 receptor antagonists of use in the present invention are fully described in the art. Specific neurokinin-1 receptor antagonists of use in the present invention include: (±)-(2R3R,2S3S)-N-{[2-cyclopropoxy-5-(trifluoromethoxy)-phenyl]methyl}-2-phenylpiperidin-3-amine; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorophenyl)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl)morpholine; aperpitant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977;

SSR240600; T-2328; and T2763.; or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

The term "therapeutically effective amount" means the amount the compound of structural formula I that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes alleviation of the symptoms of the disorder being treated. The novel methods of treatment of this invention are for disorders known to those skilled in the art. The term "mammal" includes humans, and companion animals such as dogs and cats.

The weight ratio of the compound of the Formula I to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the Formula I is combined with a DPIV inhibitor the weight ratio of the compound of the Formula I to the DPIV inhibitor will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, preferably about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the Formula I and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

The compounds of structural formula I of the present invention can be prepared according to the procedures of the following Schemes, Intermediates and Examples, using appropriate materials and are further exemplified by the following specific examples. Moreover, by utilizing the procedures described in the disclosure contained herein, one of ordinary skill in the art can readily prepare additional compounds of the present invention claimed herein. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. The Examples further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds. The instant compounds are generally isolated in the form of their pharmaceutically acceptable salts, such as those previously described herein. The use of protecting groups for the amine and carboxylic acid functionalities to facilitate the desired reaction and minimize undesired reactions is well documented. Conditions required to remove protecting groups are found in standard textbooks such as Greene, T, and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. CBZ and BOC are commonly used protecting groups in organic synthesis, and their removal conditions are known to those skilled in the art. All temperatures are degrees Celsius unless otherwise noted. Mass spectra (MS) were measured by electron-spray ion-mass spectroscopy.

Abbreviations used in the description of the preparation of the compounds of the present invention: ACN is acetonitrile; AcOH is acetic acid; C is carbon; CV is column volume(s); DAST is (diethylamino)sulfur trifluoride; DBU is 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DIBAL-H is di-isobutyl aluminum hydride; DCM is dichloromethane; DIPEA is diisopropylethyl amine;

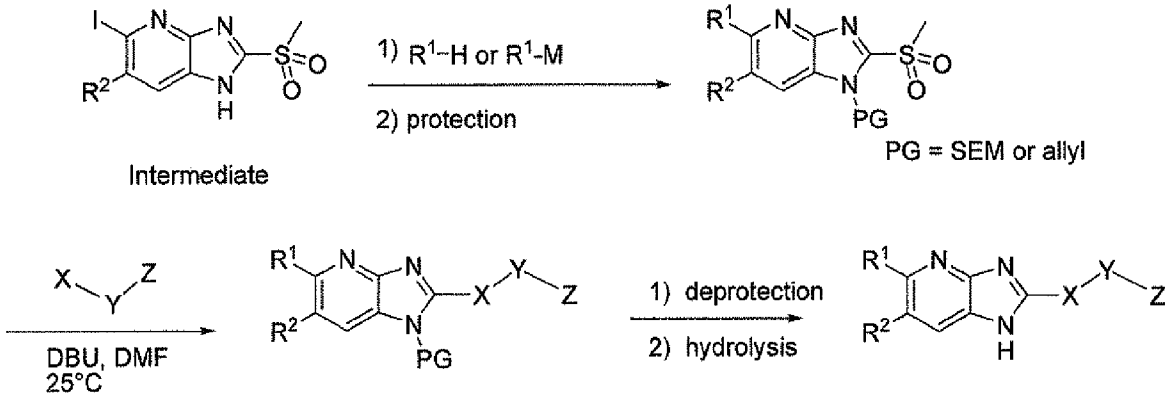
DMA is dimethyl acetal; DME is 1,2-dimethoxyethane; DMF is dimethyl formamide; DMSO is dimethyl sulfoxide; dppf DCM complex is 1,1'-bis(diphenyl-phosphino)ferrocene dichloromethane complex; Et_2O is diethyl ether; EtOAc is ethyl acetate; dppf is 1,1'-Bis(diphenyl-phosphino)ferrocene; EtOH is ethanol; Et_3N is triethyl amine; h is hour(s); HPLC is high pressure liquid chromatography; ISCO R_f is the Rf determined via medium pressure liquid chromatography using aTeledyne ISCO RediSep® column; isomannide is 1,4:3,6-Di-anhydro-mannitol; KOAc is potassium acetate; L is liter; LC/MS and LC-MS is liquid chromatography/mass spectroscopy; KOTMS is potassium trimethylsilanolate; LAH is lithium aluminum hydride; M is molar; ml and mL is milliliter; Me is methyl, MeCN is acetonitrile; MeI is methyl iodide; MeMgBr is methyl magnesium bromide; MeOH is methanol; MgBr is magnesium bromide; min is minutes; mmol is millimole(s); m-CPBA is meta chloro per benzoic acid; MTBE is tert-butyl methyl ether; N is normal; NaOAc is sodium acetate; NBS is N-bromo succinamide; NIS is N-iodo succinamide; PPh_3 is triphenyl phosphine; PhSiH is phenyl silane; wt % is weight percent; psi is pounds per square inch; RT and rt is room temperature; Rt is retention time; Rochelles' Salt is potassium sodium tartrate; SEM is 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl; SEMCl is 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl chloride; TBAF is tetrabutyl ammonium fluoride; TMS is trimethylsilyl;TFA is trifluoro acetic acid; and THF is tetrahydrofuran.

Microwave (MW) reactions were performed with a single mode operating Biotage Emrys Optimizer in sealed reaction vials at the indicated fixed temperature held constant for the designated reaction time. The medium pressure liquid chromatography (MPLC) purifications were performed with Teledyne ISCO RediSep® normal-phase columns pre-packed with 35-60 micron silica gel. The LC-MS system contained an Applied Biosystems API150EX MS operating in a positive ion mode receiving 0.1 mL/min flowrate with a Shimadzu UV detector receiving 0.1 mL/min flowrate. Unless specified, the LC conditions were solvent A = 0.03% TFA in acetonitrile; solvent B = 0.05% TFA in water; flowrate = 10 mL/min; column: Chromolith Performance RP-18e, 100×4.6 mm; gradient program: min (%B) 0 (95), 1.6 (5), 2.6 (5), 2.7 (95), 3.0 (95). Unless specified, the ^1H NMRs were obtained in DMSO-d_6 at 300 or 500 MHz and spectra were recorded in units δ with $CD_2HS(O)CD_3$ (δ 2.504) as the reference line internal standard. C, H, N microanalyses were performed by Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, NJ.

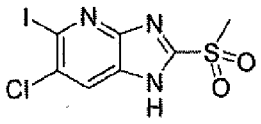
The following reaction schemes illustrate methods which may be employed for the synthesis of the compounds of structural formula I described in this invention. All substituents are as defined above unless indicated otherwise. Several strategies based upon synthetic transformations known in the literature of organic synthesis may be employed for the preparation

of the title compounds of general formula I.

GENERAL SCHEME



INTERMEDIATE 1



6-chloro-5-iodo-2-(methylsulfonyl)-1H-imidazo [4,5-b] pyridine

Step A 5, 6-dichloro-3-nitropyridin-2-amine. To a solution of 5-chloro-3-nitropyridin-2-amine (16 g, 92 mmol) in AcOH (70 mL) was added N-chlorosuccinimide (14.8 g 111 mmol). The mixture was stirred overnight at 80 °C for 3 h, cooled to rt, diluted with MeOH (30 mL) and filtered. The solid residue was washed with AcOH, water, and then dried to afford the desired product as a white solid, which was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_5H_3Cl_2N_3O_2$ 208.0, observed m/e: 208.07 $(M+H)^+$ (Rt 1.48/5 min).

Step B 5-chloro-6-iodo-3-nitropyridin-2-amine. To a solution of 5,6-dichloro-3-nitropyridin-2-amine (15 g, 72.1 mmol) in AcOH (70 mL) was added sodium iodide (43.2 g 149.9 mmol). The mixture was stirred at 90 °C for 2 h, cooled to rt, diluted with water (70 mL) and filtered. The solid residue was washed with water, and then dried under vacuum to afford the desired product as a pale yellow solid, which was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_5H_3ClIN_3O_2$ 299.45, observed m/e: 299.94 $(M+H)^+$ (Rt 2.18/5 min).

Step C 5-chloro-6-iodopyridine-2,3-diamine. To a suspension of 5-chloro-6-iodo-3-nitropyridin-2-amine (18.9 g, 63.1 mmol) in EtOH (100 mL) was added tin (II) chloride dihydrate (57 g, 252 mmol). The mixture was heated at 70 °C for 0.5 h. The rxn was warmed to rt and treated with a slurry of 150 mL water and 60 g KF and stirred for 0.5 h. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (300 mL) and water (300 mL). The ethyl acetate layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and filtered through a 100 g pad of silica gel. The filtrate

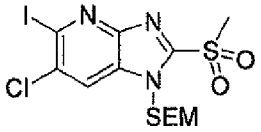
was concentrated and dried under vacuum to give an off-white solid, which was used in next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_5H_5ClIN_3$ 269.47, observed m/e: 269.99 $(M+H)^+$ (Rt 1.35/5 min).

Step D 6-chloro-5-iodo-1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] pyridine-2-thione. DMAP (15.4 g, 126 mmol) was added to a THF (200 mL) solution of 5-chloro-6-iodopyridine-2,3-diamine (17 g, 63.1 mmol). Thiophosgene (4.9 mL, 63.1 mmol) was then added drop-wise via addition funnel under nitrogen and allowed to stir at rt for 1 h. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (500 mL) and 2N HCl (100 mL). The ethyl acetate layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to give the desired product as a white powder, which was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_6H_3ClIN_3S$ 311.5, observed m/e: 311.91 $(M+H)^+$ (Rt 1.69/5 min).

Step E 6-chloro-5-iodo-2-(methysulfanyl)-1H-imidazo[4,5-b] pyridine. A suspension of 6-chloro-5-iodo-1,3-dihydro-2H-imidazo [4,5-b] pyridine-2-thione (11.0 g, 35.3 mmol) and KOH (2.38 g, 42.4 mmol) in ethanol (200 mL) was stirred at rt for 0.5 h. Iodomethane (2.2 mL, 35.3 mmol) was then added and the reaction was allowed to stir for 1 h at rt. The ethanol was removed in vacuo and the resulting residue was partitioned between ethyl acetate (250 mL) and 2N HCl (50 mL). The ethyl acetate layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered through a 100 g pad of silica gel and concentrated to give the desired product as a white solid. LC-MS: calculated for $C_7H_5ClIN_3S$ 325.56, observed m/e: 325.88 $(M+H)^+$ (Rt 2.05/5 min).

Step F 6-chloro-5-iodo-2-(methysulfonyl)-1H-imidazo[4,5-b] pyridine. Oxone (20.8 g, 33.8 mmol) was added to an acetonitrile (100 mL)/water (100 mL) suspension of 6-chloro-5-iodo-2-(methysulfanyl)-1H-imidazo[4,5-b] pyridine (5.0 g, 15.4 mmol) and the reaction was allowed to stir for 18 h at rt. The suspension was filtered through a sintered glass funnel and the filtrate was partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bisulfate. The ethyl acetate layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the title compound as a white solid that was used in subsequent steps without further purification. Solubility precludes purification and this was used as is. LC-MS: calculated for $C_7H_5ClIN_3O_2S$ 357.56, observed m/e: 357.07 $(M+H)^+$ (Rt 1.36/4 min) ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8.44 (1 H, s), 3.53 (3 H, s).

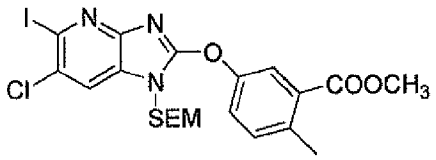
INTERMEDIATE 2



6-chloro-5-iodo-2-(methylsulfonyl)- 1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-imidazo [4,5-b] pyridine

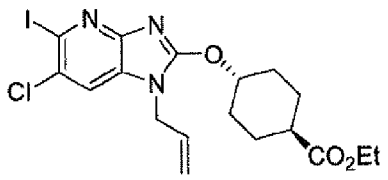
SEM-Cl (2.48 mL, 14 mmol) was added to a THF (100 mL) solution of Intermediate 1 (5.0 g, 14 mmol) and triethylamine (2.92 mL, 21 mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere. The reaction was warmed to rt over 30 min. The reaction was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous ammonium chloride. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a Biotage™ 100G SNAP cartridge and employing a linear gradient: 0-20% EtOAc/hexane and then 20-100% EtOAc/hexane; afforded the title compound as a clear oil. LC-MS: calculated for $C_{13}H_{19}ClN_3O_3SSi$ 487.8, observed m/e: 428.9 $(M+H)^+$ (Rt 2.54/4 min).

INTERMEDIATE 3



Methyl 5-[(6-chloro-5-iodo-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl)oxy]-2-methylbenzoate. Cesium carbonate (2.67 g, 8.2 mmol) was added to a DMA (10 mL) solution of Intermediate 2 (1.6 g, 3.28 mmol) and methyl 5-hydroxy-2-methylbenzoate (0.82 g, 4.92 mmol) at rt under a nitrogen atmosphere. The reaction was stirred for 15 min, then partitioned between ethyl acetate and 10% aqueous citric acid. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a Biotage™ 100G SNAP cartridge and employing a linear gradient : 0-100% EtOAc/hexane afforded the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{21}H_{25}ClN_3O_4Si$ 573.89, observed m/e: 573.93 $(M+H)^+$ (Rt 2.92/4 min).

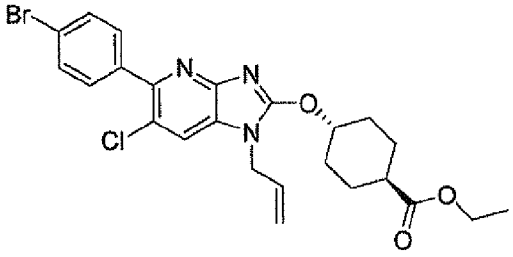
INTERMEDIATE 4



Ethyl trans-4-[(6-chloro-5-iodo-1-{prop-2-en-1-yl}-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl] oxy}cyclohexanecarboxylate. Sodium hydride (475 mg, 19.8 mmol) was added to a DMF solution of Intermediate 1 (5.9 g, 16.5 mmol) and allyl bromide (1.7 mL, 19.8 mmol) at rt. The reaction was allowed to stir at rt for 16 h. The reaction was then treated sequentially with ethyl-4-hydroxycyclohexanecarboxylate (10.64 mL, 66 mmol) and DBU (9.95 mL, 66 mmol). The reaction was partitioned between EtOAc and 10% aqueous citric acid. The EtOAc layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography

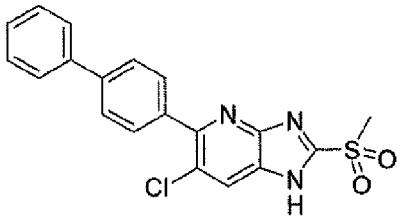
of the resulting residue utilizing a Biotage™ 100g SNAP cartridge and employing a gradient: 0-20% EtOAc/hexane afforded the title compound as a colorless oil, which solidified after overnight vacuum drying. LC-MS: calculated for $C_{18}H_{21}ClN_3O_3$ 489.7, observed : m/e: 489.9 $(M+H)^+$ (Rt 2.75/4 min).

INTERMEDIATE 5



Ethyl trans-4-{ [(5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1-{prop-2-en-1-yl}-1 H imidazo [4.5-b] pyridin-2-yl] oxy}cyclohexanecarboxylate. 1,1'-bis(diphenylphosphinoferrocene-Palladium (II) dichloride dichloromethane complex (183 mg, 0.22 mmol) was added to a DMSO (5 mL) solution of Intermediate 4 (550 mg, 1.12 mmol), 4-bromophenylboronic acid (271 mg, 1.35 mmol) and cesium carbonate (1.1 g, 3.37 mmol) at rt under a nitrogen atmosphere. The reaction was heated to 90°C for 3 h, then partitioned between EtOAc and 10% aqueous citric acid. The organic layer was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a Biotage™ 50G SNAP cartridge and employing a linear gradient: 0-100% EtOAc/hexane afforded the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{24}H_{25}BrClN_3O_3$ 518.8, observed m/e: 520.3 $(M+H)^+$ (Rt 1.4/2 min).

INTERMEDIATE 6

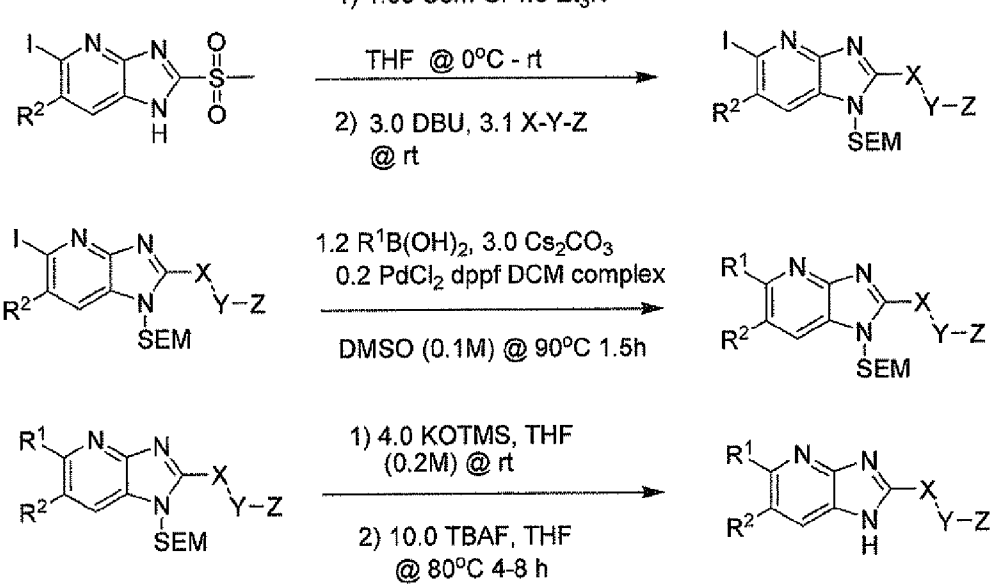


5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-2-(methylsulfonyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine

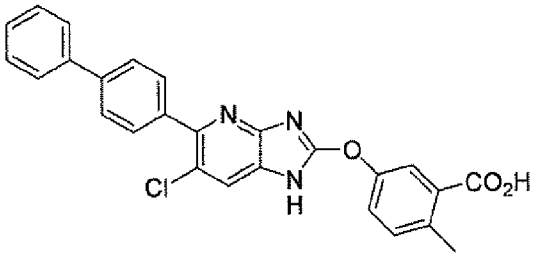
Intermediate 1 (50 g, 140 mmol), 4 - Biphenylboronic acid (33.2 g, 168 mmol) and tripotassium phosphate (89 g, 212.3 mmol) were dissolved in THF (500 mL) and water (50 mL), then sparged with N_2 for 20 min. A solution of palladium acetate (3.14g, 14.0 mmol) and n-butyldiadamantylphosphine (Catacxium A, 10g, 28 mmol) in THF (30 mL) was sparged with N_2 for 20 minutes, and then added to the mixture of Intermediate 1, biphenylboronic acid and base. The reaction was heated to 45 °C for 18 h. An additional aliquot of palladium acetate (3.14g, 14.0 mmol) and n-butyldiadamantylphosphine (Catacxium A, 10g, 28 mmol) in THF (30 mL)

was sparged with N_2 for 20 minutes and added to the reaction mixture. After 24 h at 45 °C, the reaction was cooled to rt and diluted with EtOAc and brine. The organic layer was concentrated and triturated with THF/MTBE to provide the title compound as a tan solid. LC-MS: calculated for $C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$ 383.05; observed m/e: 383.9 $(M+H)^+$ (Rt 2.01/4 min).

SCHEME 1



EXAMPLE 1



5-{[5-(biphenyl-4-yl)- 6-chloro-1-H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl]oxy}-2-methylbenzoic acid.

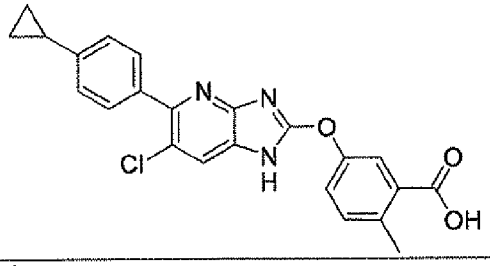
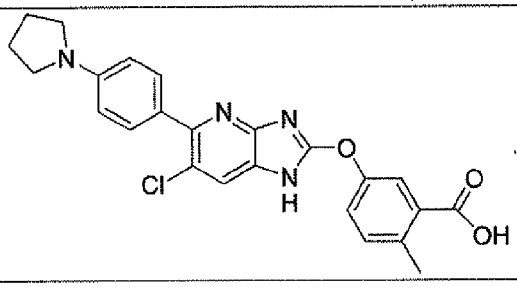
Step A. 1,1'-Bis(diphenylphosphinoferrocene-Palladium (II) dichloride dichloromethane complex (142 mg, 0.17 mmol) was added to a dioxane (1.8 mL)/ water (0.2 mL) solution of Intermediate 3 (200 mg, 0.35 mmol), 4-biphenylboronic acid (104 mg, 0.52 mmol) and lithium hydroxide (20 mg, 0.87 mmol) at rt under a nitrogen atmosphere. The reaction was heated to 80°C for 20 min, then partitioned between ethyl acetate and 10% aqueous citric acid. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a Biotage™ 10G SNAP cartridge and employing a linear gradient: 0-100% EtOAc/hexane afforded methyl 5-{[5-(biphenyl-4-yl)- 6-chloro-1-{ [2-

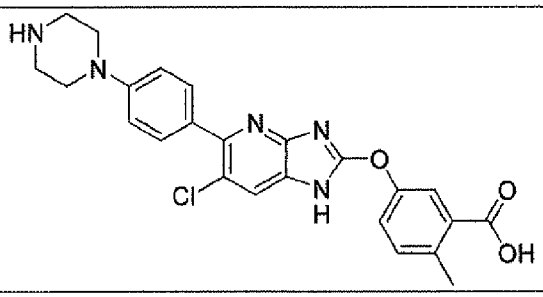
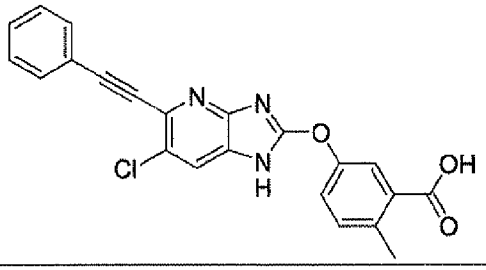
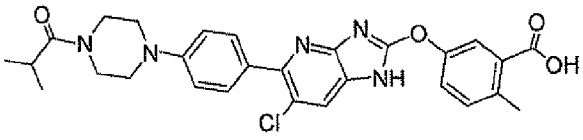
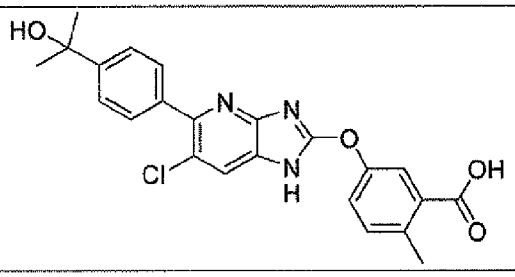
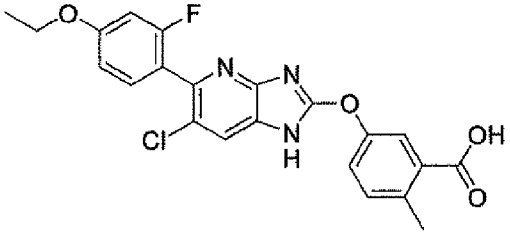
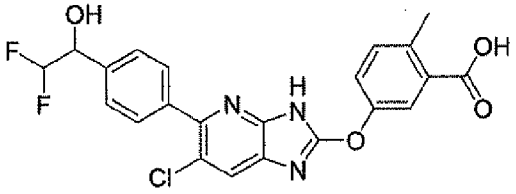
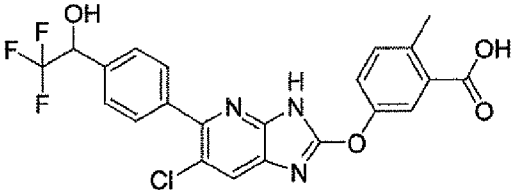
(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl]oxy}-2-methylbenzoate as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{33}H_{34}ClN_3O_4Si$ 600.18, observed m/e: 600.93 $(M+H)^+$ (Rt 3.2/4 min).

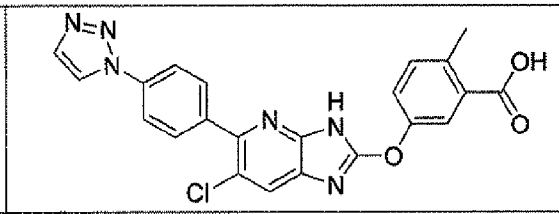
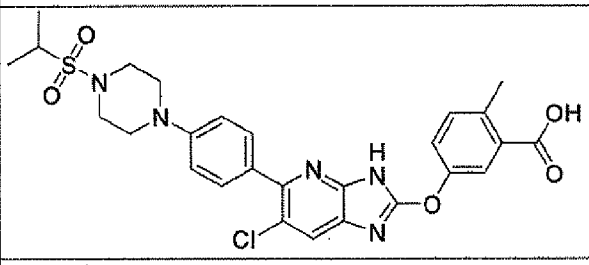
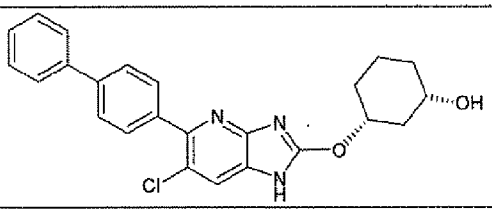
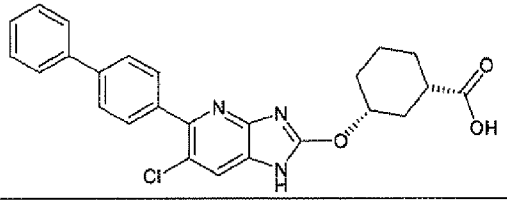
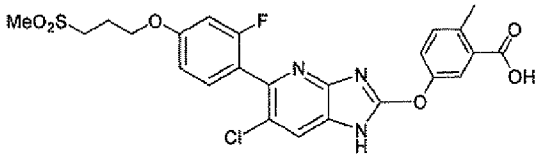
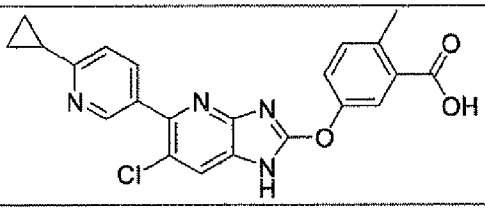
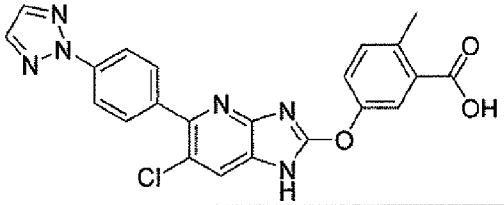
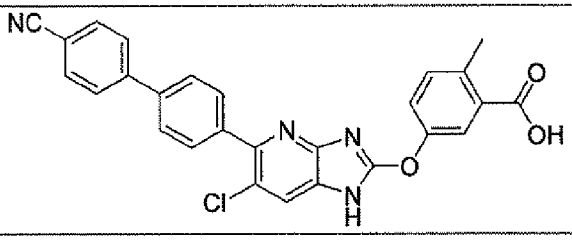
Step B. A formic acid (2.7 mL, 70.4 mmol) solution of methyl 5-{[5-(biphenyl-4-yl)- 6-chloro-1-{ [2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl]oxy}-2-methylbenzoate (140 mg, 0.23 mmol) and saturated potassium bisulfate (0.27 mL) was stirred at 80°C for 1 h. The reaction was partitioned between EtOAc and brine. The organic layer was separated, and concentrated to give methyl 5-{[5-(biphenyl-4-yl)- 6-chloro-1-H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl]oxy}-2-methylbenzoate as a white solid, which was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_{27}H_{20}ClN_3O_3$ 469.89, observed m/e: 470.2 $(M+H)^+$ (Rt 2.3/4 min).

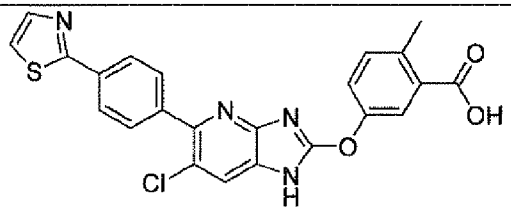
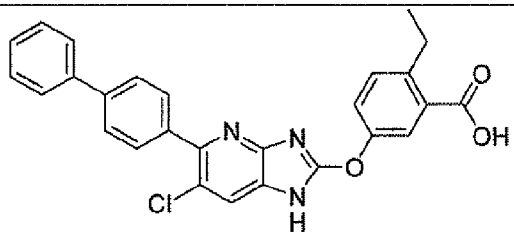
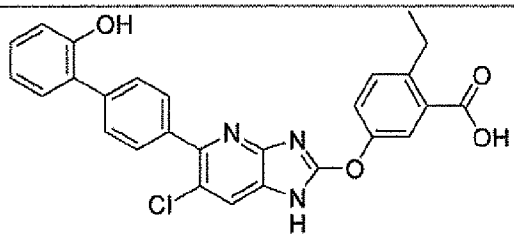
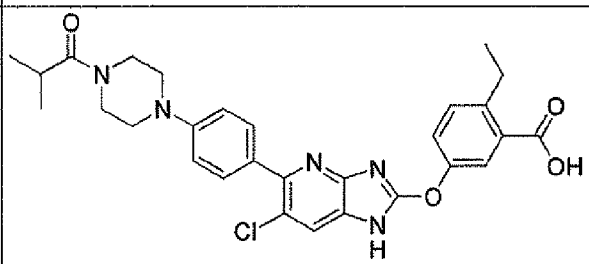
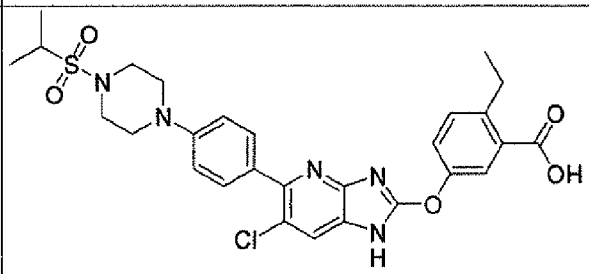
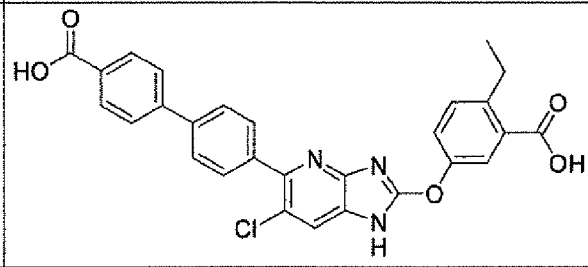
Step C. 2N KOH (1.1 mL, 2.2 mmol) was added to a methanol (10 mL) solution of methyl 5-{[5-(biphenyl-4-yl)- 6-chloro-1-H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl]oxy}-2-methylbenzoate (104 mg, 0.22 mmol) and the reaction was stirred at 80°C for 2 h. The reaction was partitioned between EtOAc and 10% aqueous citric acid. The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a Biotage™ 10G SNAP cartridge and employing a gradient: 0-100%EtOAc/hexane afforded the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{26}H_{18}ClN_3O_3$ 455.89, observed m/e: 456.2 $(M+H)^+$ (Rt 2.0/4 min). ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8.00 (1H, s), 7.82 (1H,m) 7.79-7.69 (7H, m), 7.48 (2 H, m), 7.38 (2 H,m), 2.56 (3 H, s).

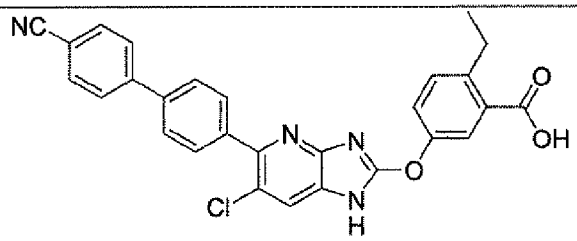
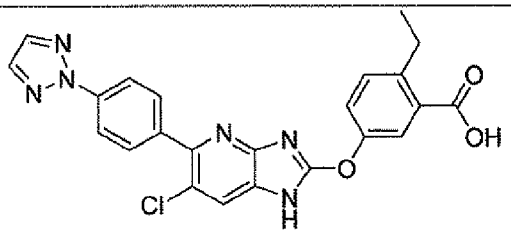
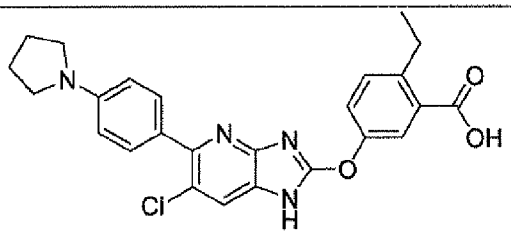
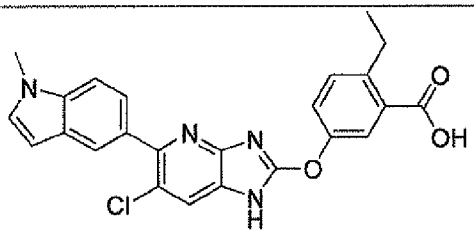
Table 1. Compounds prepared according to the methods described in Example 1.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
2		419.93
3		448.13

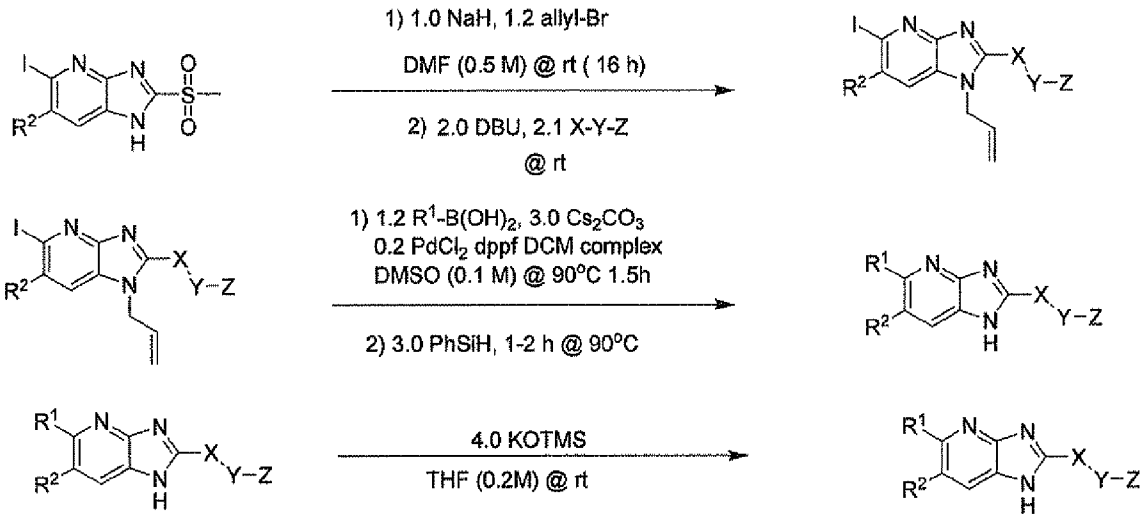
4		464.1
5		404.05
6		534.09
7		437.92
8		441.83
9		460.0
10		478.0

11		447.1
12		570.2
13		420.25
14		448.31
15		534.11
16		421.05
17		447.12
18		481.19

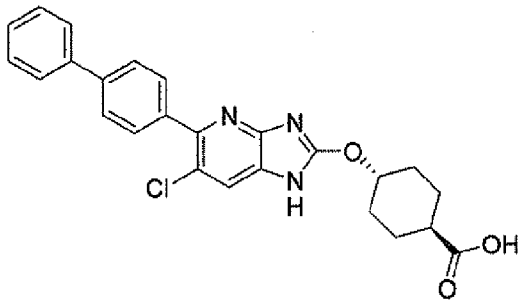
19		463.12
20		470.02
21		485.95
22		548.01
23		584.06
24		514.04

25		494.88
26		461.05
27		463.09
28		447.03

SCHEME 2



EXAMPLE 29



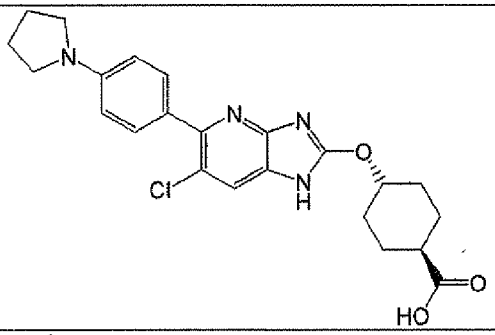
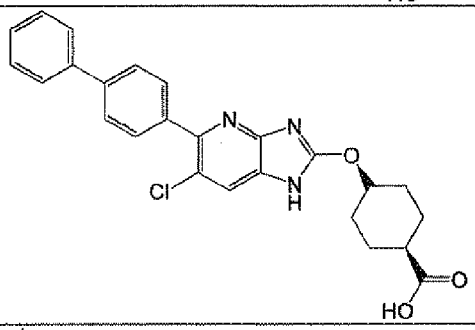
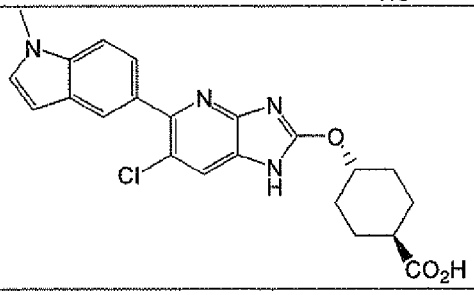
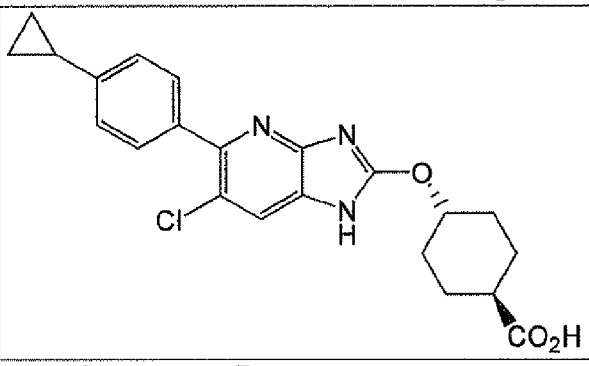
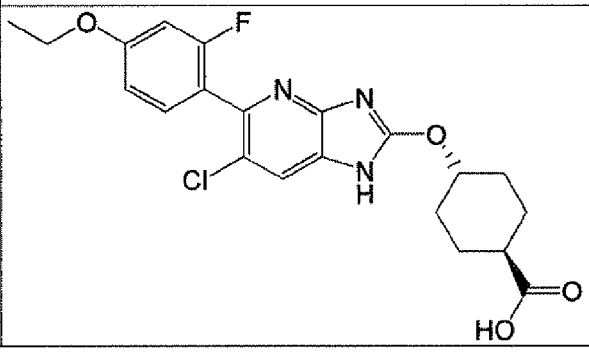
Trans-4-{ [(5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl] oxy}cyclohexanecarboxylic acid

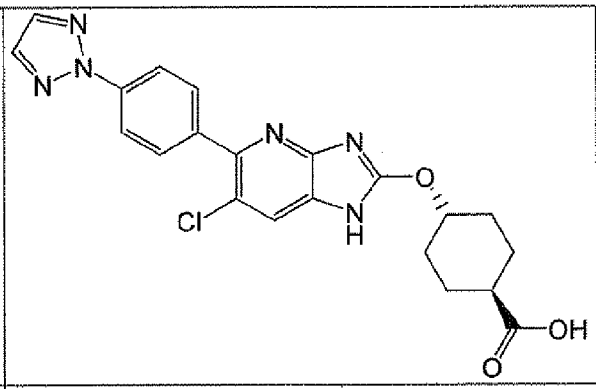
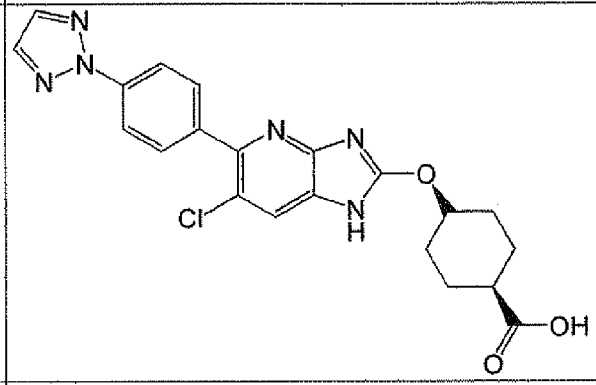
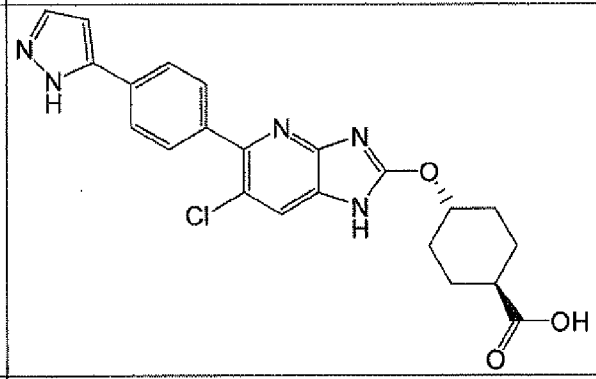
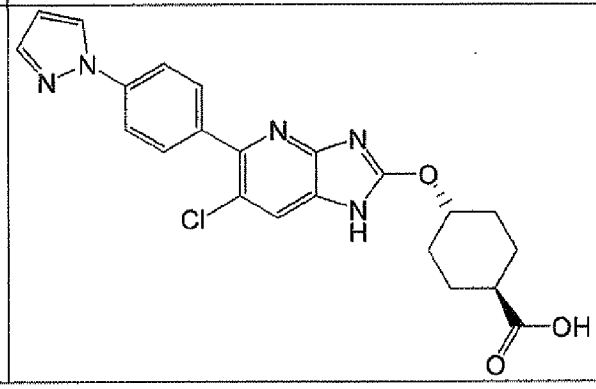
Step A. Ethyl trans-4-{ [(5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl] oxy}cyclohexanecarboxylate. 1,1'-bis(diphenylphosphinoferrocene-Palladium (II) dichloride dichloromethane complex (1.0 g, 1.22 mmol) was added to a DMSO (50 mL) solution of Intermediate 4 (3.0 g, 6.13 mmol), 4-biphenylboronic acid (1.46 g, 7.35 mmol) and cesium carbonate (1.99 g, 18.4 mmol) at rt under nitrogen atmosphere. The reaction was heated to 90°C for 2 h. The reaction was kept under nitrogen, then phenylsilane (2.27 mL, 18.4 mmol) was added, and reaction was allowed to stir at 90°C for 1 h. After cooling to rt, the reaction was diluted with EtOAc (200 mL) and poured into 10% aqueous citric acid (200 mL). The organic layer was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a Biotage™ 100G SNAP cartridge and employing a linear gradient: 0-100% ethyl acetate/hexane afforded ethyl trans-4-{ [(5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl] oxy}cyclohexanecarboxylate as a crystalline white solid. LC-MS: calculated for $C_{27}H_{26}ClN_3O_3$ 475.9, observed m/e: 476.4 $(M+H)^+$ (Rt 1.5/2 min).

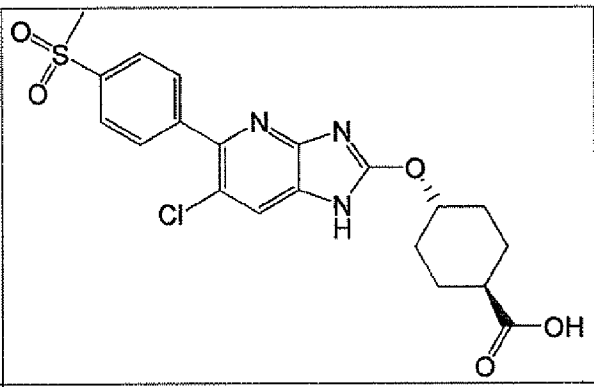
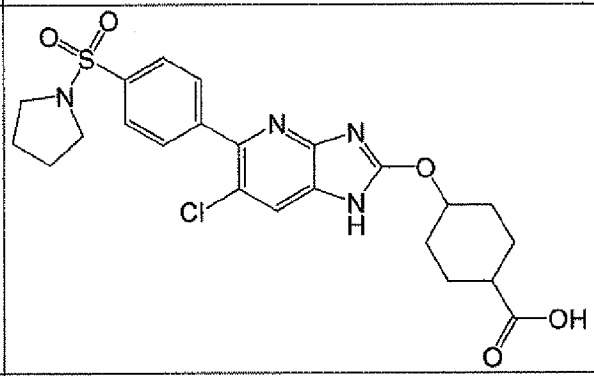
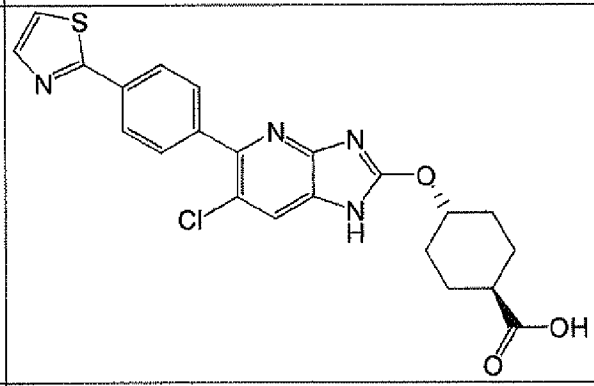
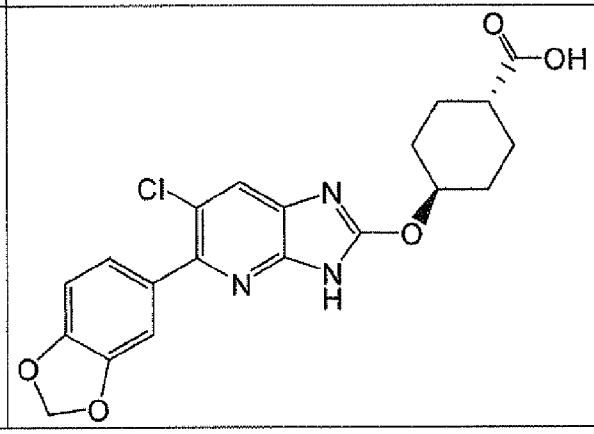
Step B. Potassium trimethylsilanolate (1.48 g, 11.5 mmol) was added to a THF (10 mL) solution of ethyl trans-4-{ [(5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl] oxy}cyclohexanecarboxylate (2.5 g, 5.25 mmol), and the reaction was stirred at rt for 16 h. The reaction mixture was then partitioned between EtOAc and 10% aqueous citric acid. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated rinsing with THF (40 mL). The combined organic layers were concentrated, and then triturated with acetonitrile (50 mL) to afford the title compound as an off-white solid. LC-MS: calculated for $C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ 447.9, observed m/e: 448.4 $(M+H)^+$ (Rt 1.15/2 min). ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 7.91 (1 H, s), 7.78-7.71 (6 H, m), 7.49 (2 H, t, J = 7.60 Hz), 7.39 (1 H, t, J = 7.38 Hz), 5.02-4.95 (1 H, m), 2.35-2.27 (1 H, m), 2.24 (2 H, m), 1.99 (2 H, m), 1.57-1.46 (4 H, m).

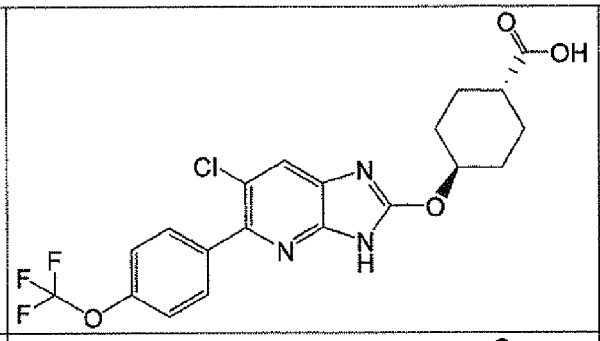
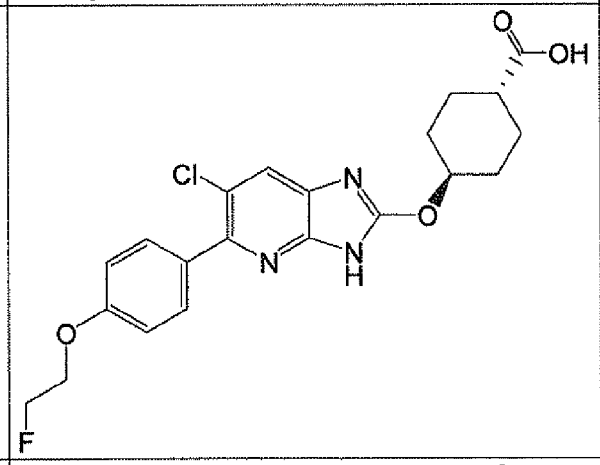
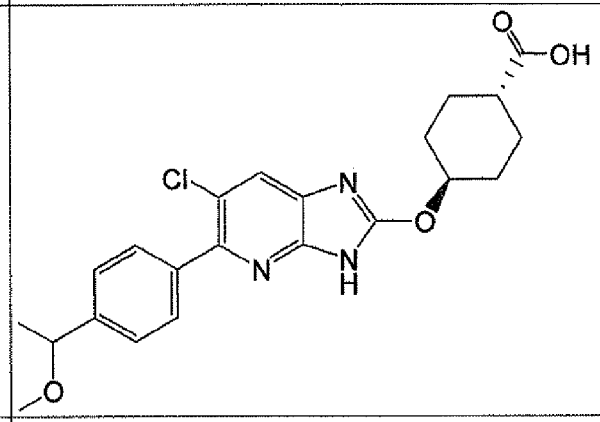
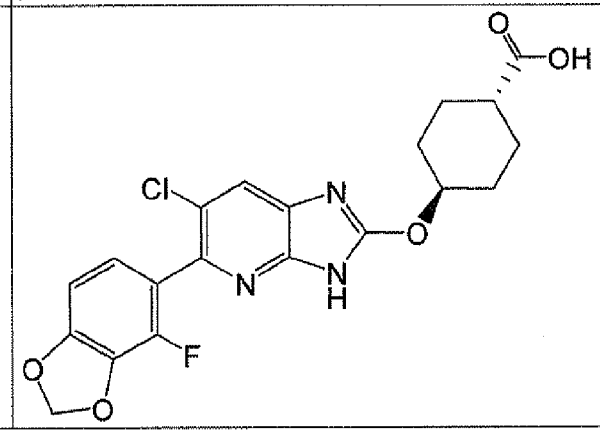
Table 2. Compounds prepared according to the methods described in Example 29.

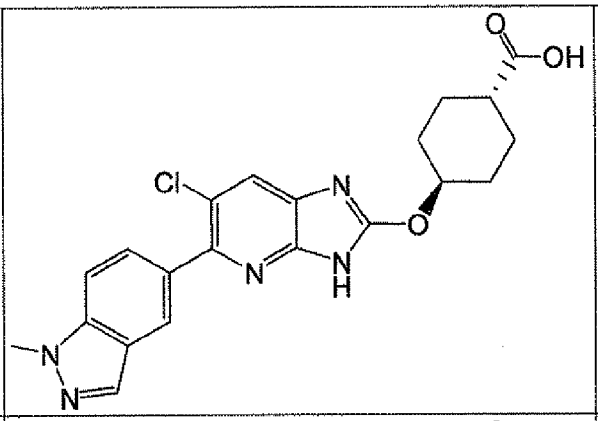
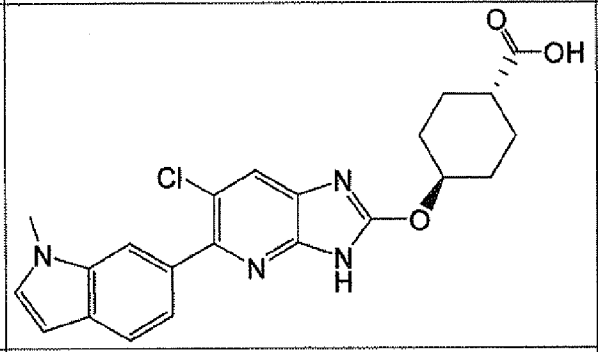
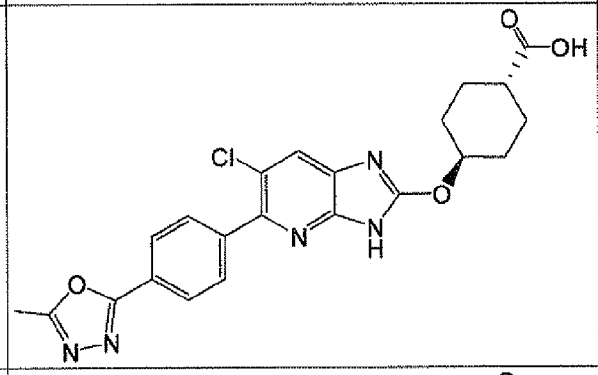
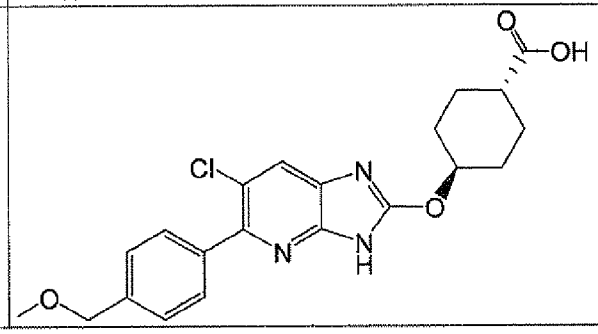
Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e

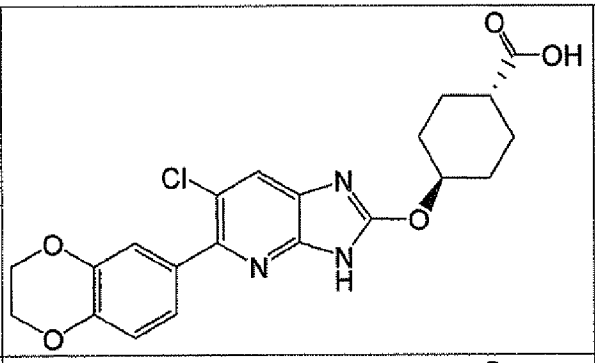
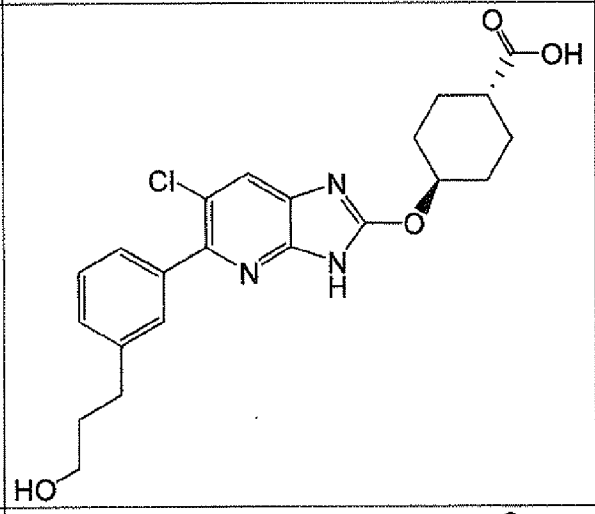
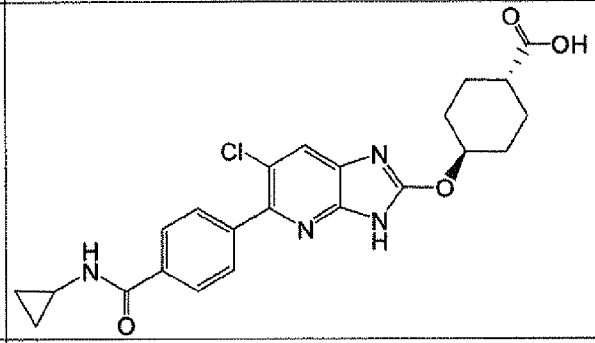
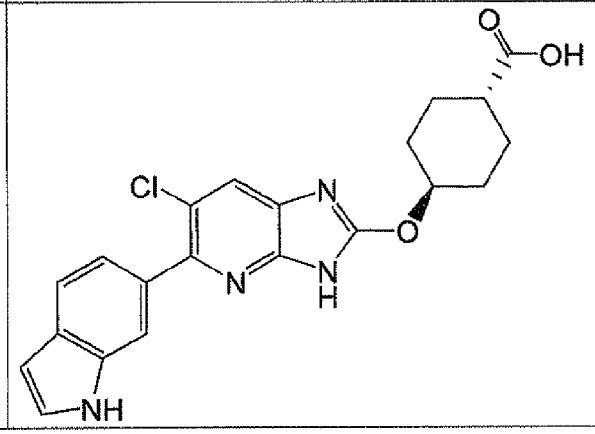
30		441.15
31		448.3
32		425.9
33		412.1
34		434.3

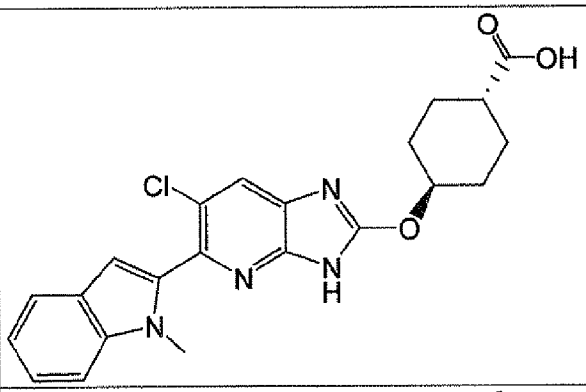
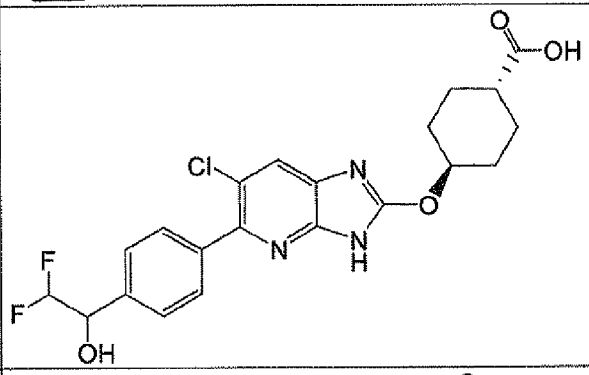
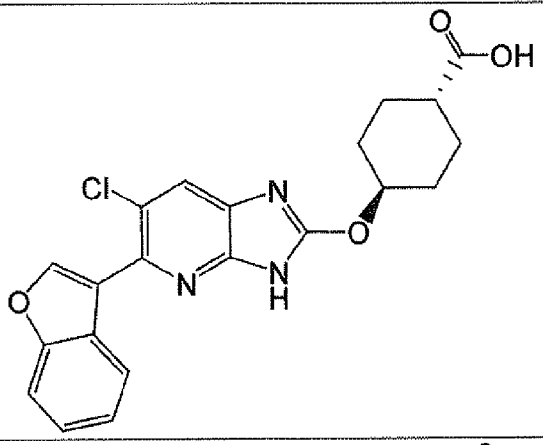
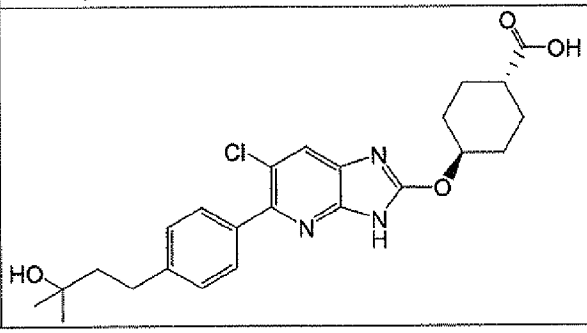
35		439.3
36		439.3
37		438.3
38		438.4

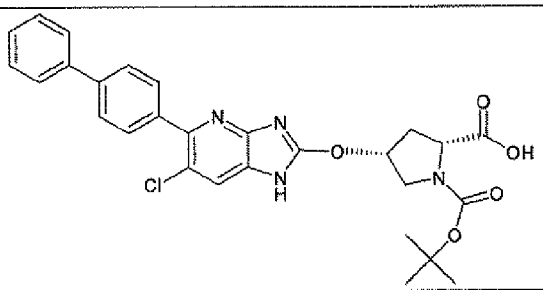
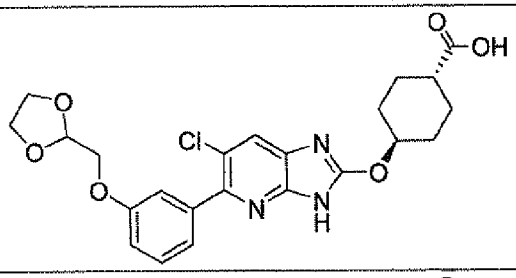
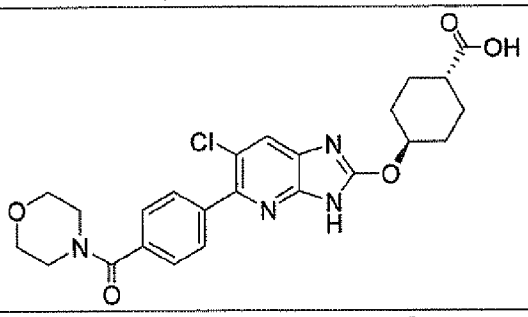
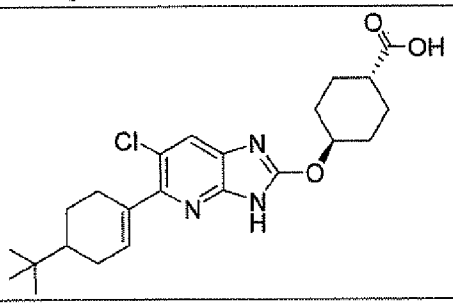
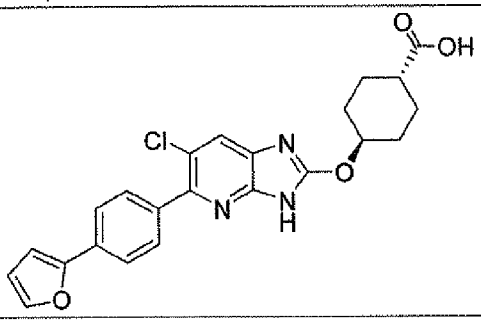
39		450.2
40		505.3
41		455.3
42		416.4 (402.1 strong fragment)

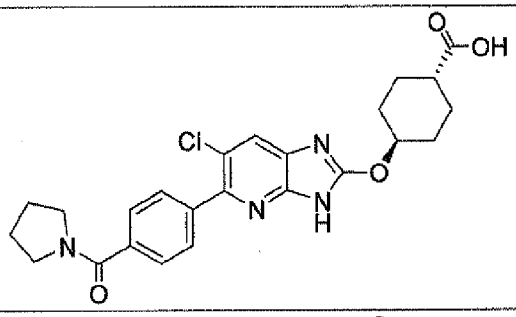
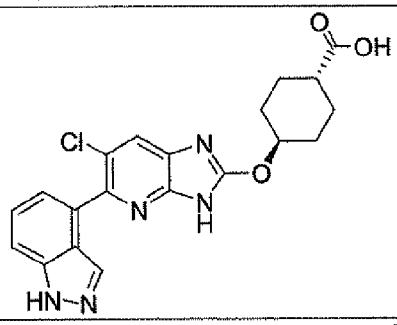
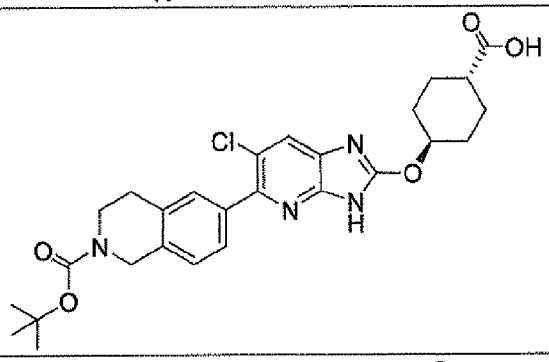
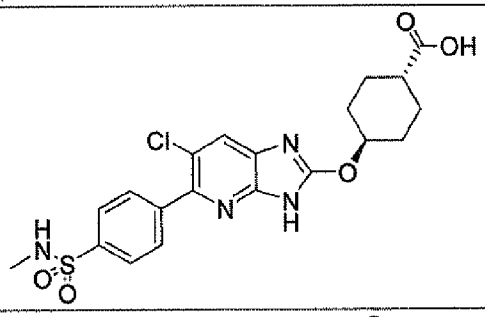
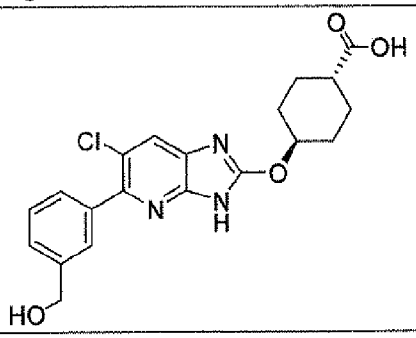
43		456.4
44		420.4 ($M-CH_2$ fragment strong)
45		430.4
46		434.4

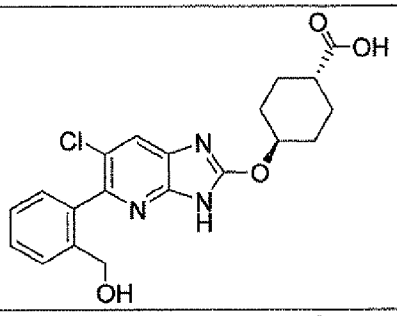
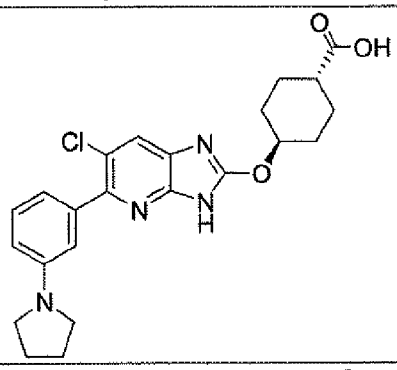
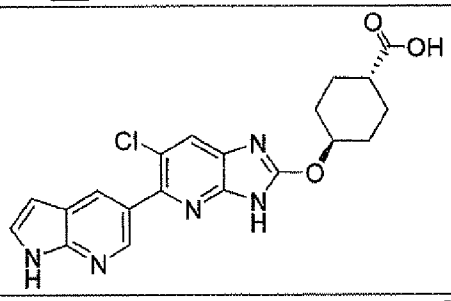
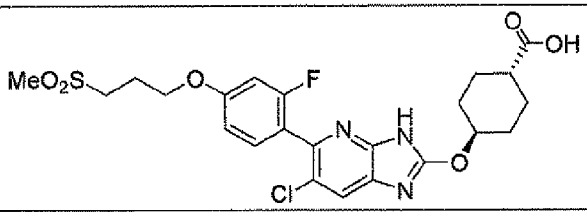
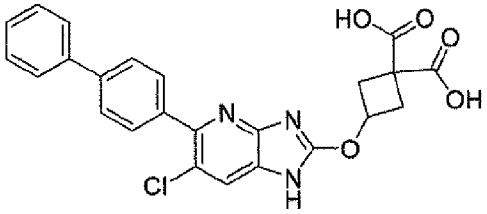
47		426.3
48		425.4
49		454.3
50		416.3

51		430.3
52		430.4
53		455.3
54		411.3

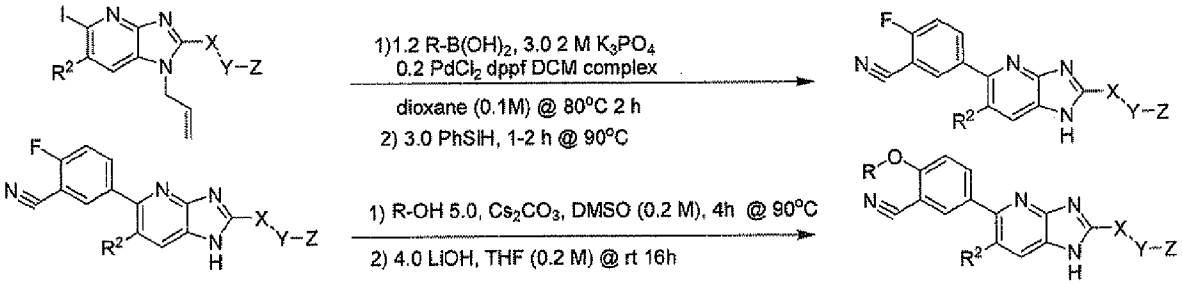
55		425.4
56		452.3
57		432.4
58		458.4

59		535.19
60		474.1
61		485.1
62		478.1
63		455.1

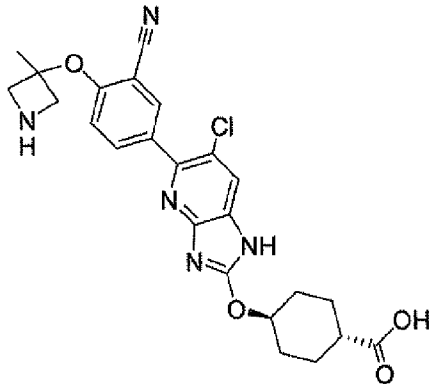
64		486.1
65		412.1
66		528.1
67		465.1
68		402.1

69		402.1
70		441,1
71		412.1
72		526.01
73		464.24

SCHEME 3



EXAMPLE 74



Trans-4-[(6-chloro-5-{3-cyano-4-[(3-methylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy]cyclohexanecarboxylic acid

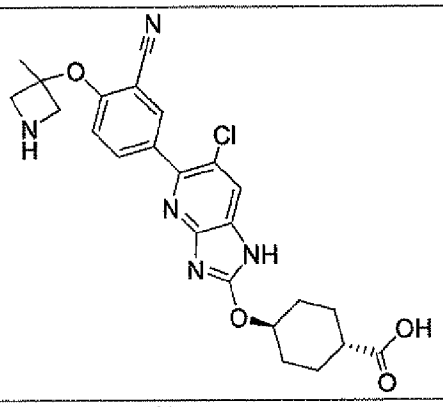
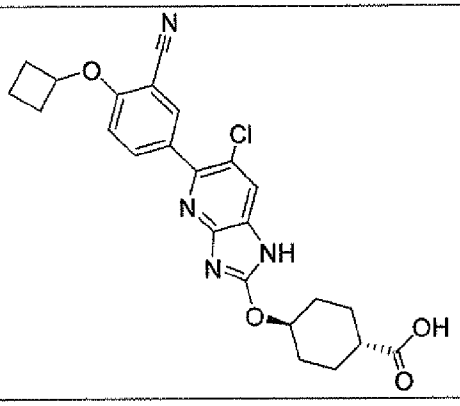
Step A. Intermediate 4 was dissolved in DMSO (3.7 mL) and cesium carbonate (1996 mg, 6.13 mmol), then 3-cyano-4-fluorophenylboronic acid (674 mg, 4.08 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphinoferrocene-Palladium (II) dichloride dichloromethane complex (149 mg, 0.204 mmol) were added. The reaction was heated to 80 °C and stirred for 4 h. The reaction was quenched with citric acid (3 mL, 10% w/v). The organic layer was collected, concentrated in vacuo and then purified via flash chromatography (40g column, 0-50% EtOAc/hexane) to afford ethyl trans-4-{[6-chloro-5-(3-cyano-4-fluorophenyl)-1-(prop-2-en-1-yl)-1H -imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy}cyclohexanecarboxylate as a tan solid.

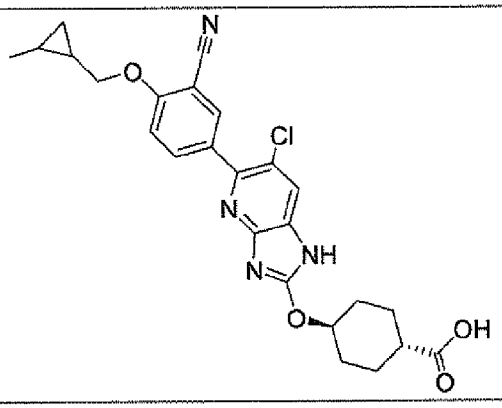
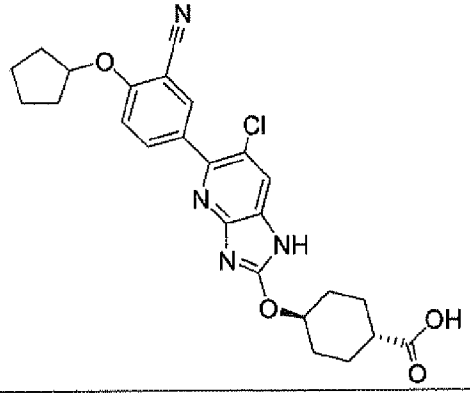
Step B. To a solution of ethyl trans-4-{[6-chloro-5-(3-cyano-4-fluorophenyl)-1-(prop-2-en-1-yl)-1H -imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy}cyclohexanecarboxylate (980 mg, 2.029 mmol) in DMSO (4 mL) was added 1,1'-bis(diphenylphosphinoferrocene-Palladium (II) dichloride dichloromethane complex (148 mg, 0.203 mmol) followed by phenylsilane (220 mg, 2.029 mmol). The reaction was heated at 90°C for 1 h. The reaction was then cooled, quenched with citirc acid (10% w/v, 5 mL) and then extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The organic layers were collected, dried and then concentrated in vacuo. The residue was purified via flash chromatography (40g column, 40 mL/min flow, 0-100% EtOAc / hexane to afford ethyl trans-4-{[6-chloro-5-(3-cyano-4-fluorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy}-

cyclohexanecarboxylate as a yellow foam.

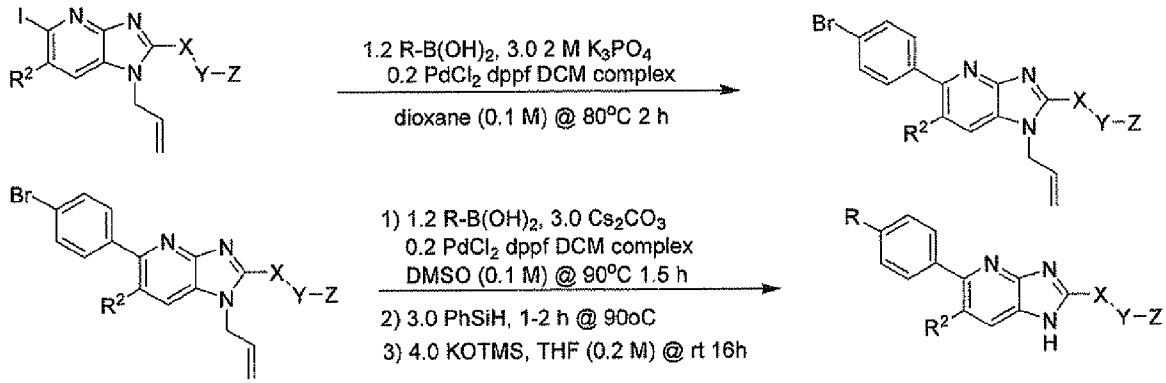
Step C. To a solution of ethyl trans-4-{[6-chloro-5-(3-cyano-4-fluorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy}cyclohexanecarboxylate (30 mg, 0.075 mmol) in DMSO (400 μL) was added cesium carbonate (48.9 mg, 0.150 mmol) and 3-methylazetidin-3-ol (2.55 mg, 0.150 mmol). The reaction was heated to 90°C over 4 h. The reaction was cooled, then quenched with citric acid, and extracted with EtOAc. LiOH (100 μL, 0.200 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The reaction was then quenched with citric acid (2 mL, 10% w/v) and extracted with EtOAc (2x5 mL). The organic layers were combined and concentrated in vacuo to give a crude residue, which was purified via reverse phase HPLC to afford the title compound as white powder. LC-MS: calculated for $C_{24}H_{24}ClN_5O_4$ 481.2, observed m/e: 482.1 $(M+H)^+$ (Rt 0.8/2 min).

Table 3. Compounds prepared according to the methods described in Example 74.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
75		482.1
76		467.1

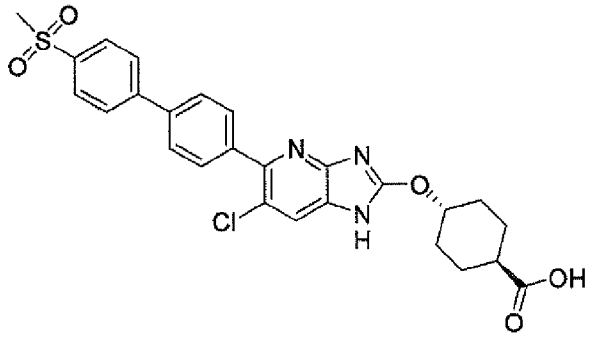
77		481.1
78		481.1

SCHEME 4



5

EXAMPLE 79



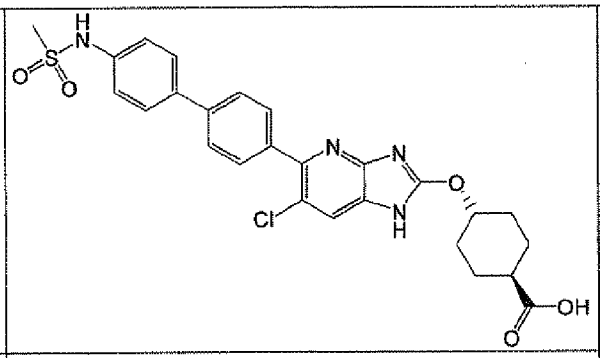
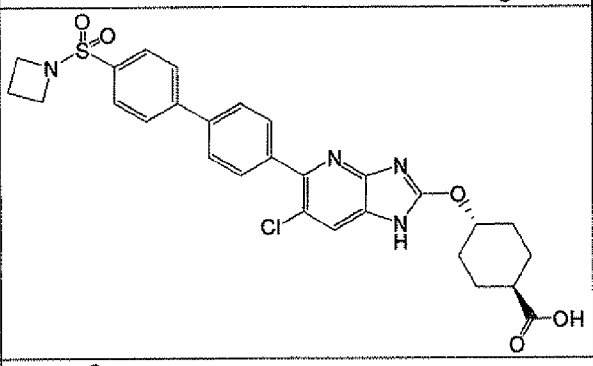
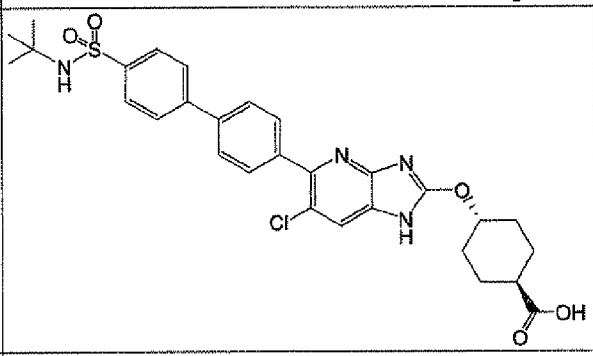
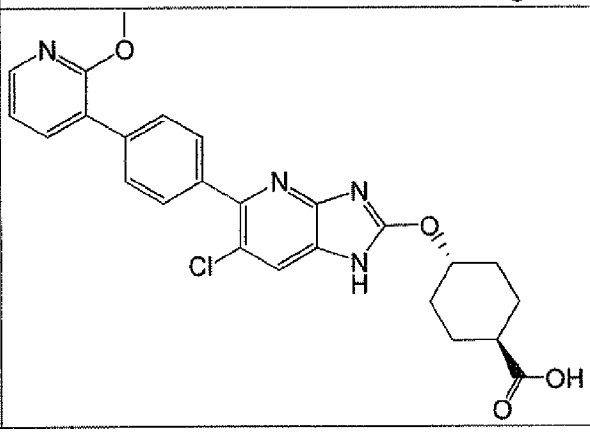
Trans-4-({6-chloro-5-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazo[4.5-b]pyridin-2-yl}oxy)cyclohexanecarboxylic acid

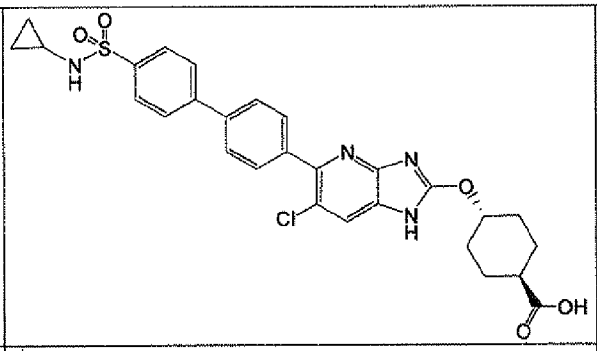
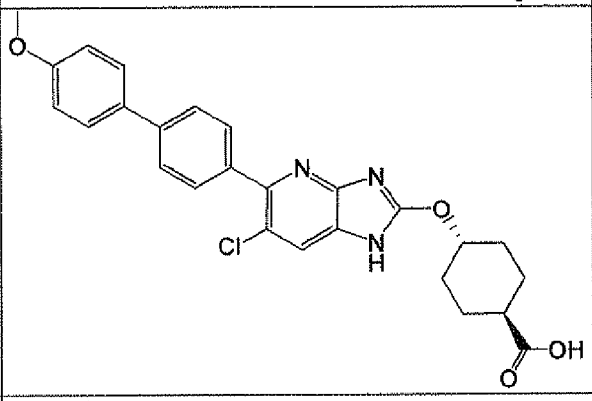
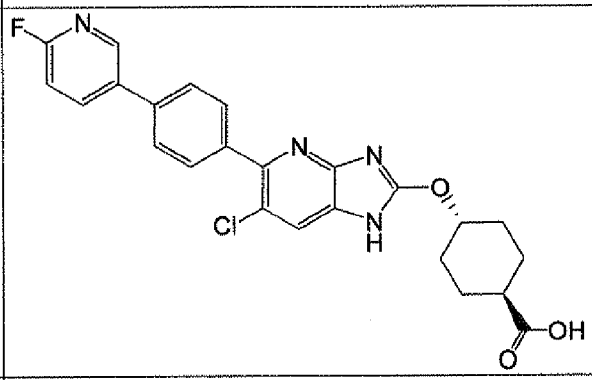
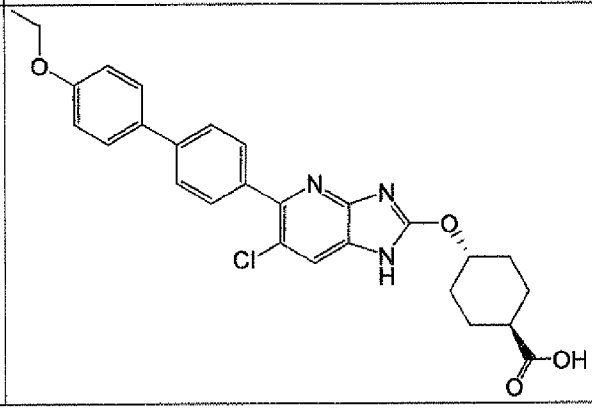
Step A. 1,1'-bis(diphenylphosphinoferrocene-Palladium (II) dichloride dichloromethane complex (260 mg, 0.32 mmol) was added to a dioxane (6 mL) solution of Intermediate 5 (550 mg, 1.06 mmol), 4-(methylsulfonyl)phenylboronic acid (233 mg, 1.17 mmol) and 2 M potassium phosphate tribasic (1.59 mL, 3.18 mmol) at rt under nitrogen atmosphere. The reaction was heated to 80°C for 4 h. Then phenylsilane (688 mg, 6.36 mmol) was added and reaction was stirred at 80°C for 1 h. After cooling to rt, the reaction was diluted with EtOAc (200 mL) and poured into 10% aqueous citric acid (200 mL). The organic layer was separated, washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a Biotage™ 50G SNAP cartridge and eluting with 0-100% EtOAc/hexane afforded ethyl trans-4-({ 6-chloro-5-[4'-(methylsulfonyl)-biphenyl-4-yl]-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl} oxy) cyclohexanecarboxylate as a pale yellow oil. LC-MS: calculated for $C_{28}H_{28}ClN_3O_5S$ 554.05, observed m/e: 555.04 $(M+H)^+$ (Rt 2.2/4 min).

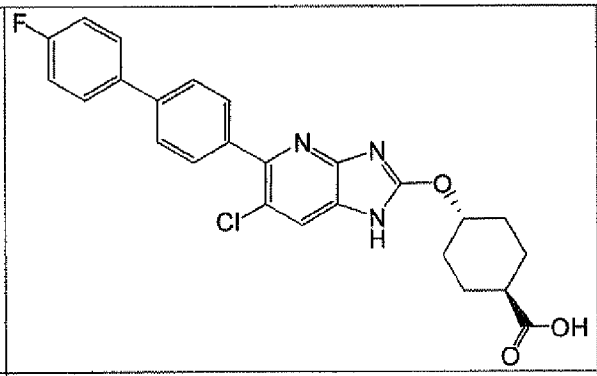
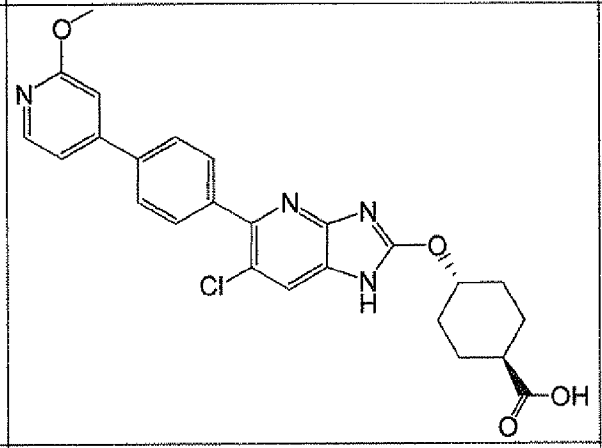
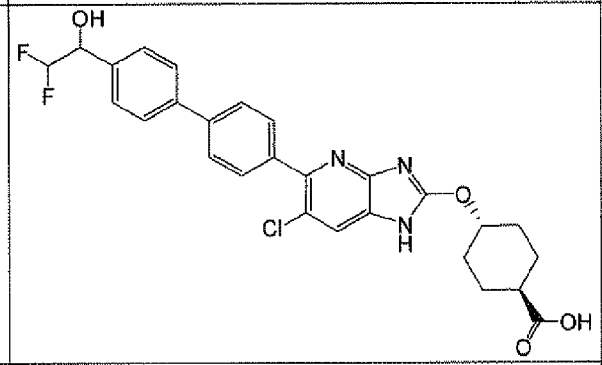
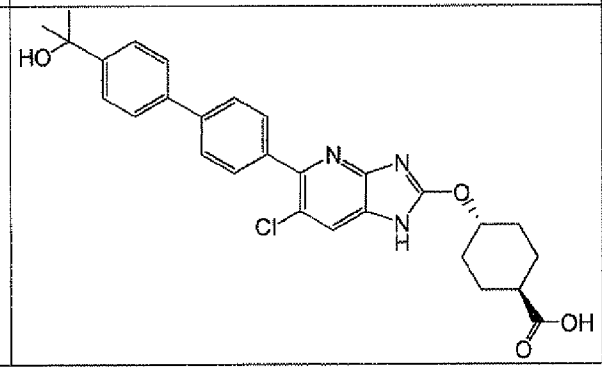
Step B. Potassium trimethylsilanolate (278 mg, 2.16 mmol) was added to a tetrahydrofuran (3 mL) solution of ethyl trans-4-({ 6-chloro-5-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1 H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl} oxy) cyclohexanecarboxylate (240 mg, 0.43 mmol), and the mixture was stirred at rt for 16 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and 10% aqueous citric acid. The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Trituration of the resulting crude product with acetonitrile (10 mL) provided the title compound as an off-white solid. LC-MS: calculated for $C_{26}H_{24}ClN_3O_5S$ 526.0, observed m/e: 526.3 $(M+H)^+$ (Rt 0.8/2 min). ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8.03-7.99 (5 H, m), 7.86 (2 H, d, J = 8.16 Hz), 7.79 (2 H, d, J = 8.12 Hz), 5.01-4.97 (1 H, m), 2.30 (1 H, m), 2.24 (3 H, d, J = 10.17 Hz), 2.00 (3 H, m), 1.58-1.49 (4 H, m).

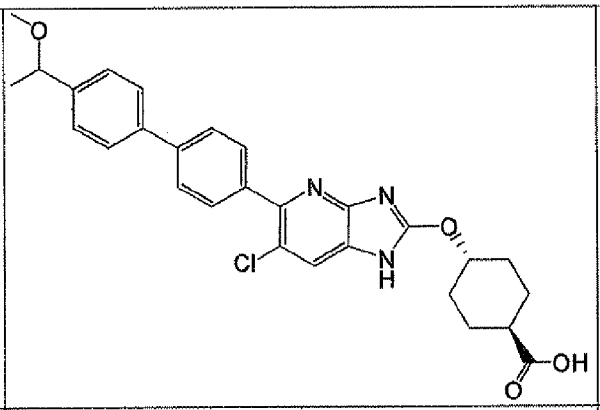
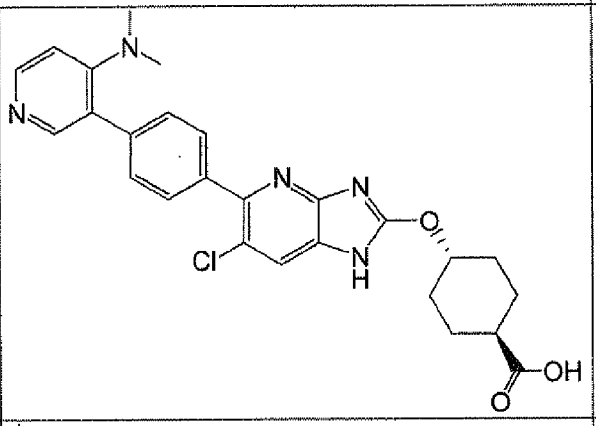
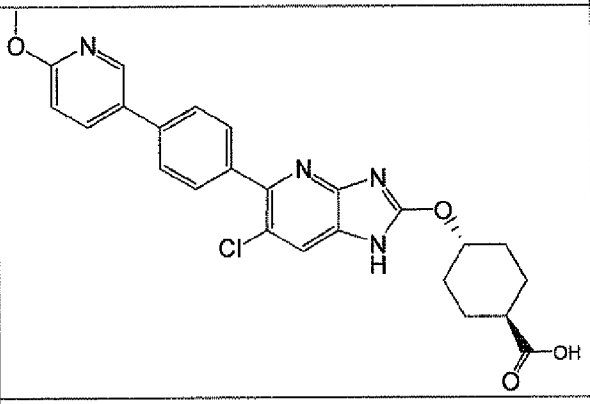
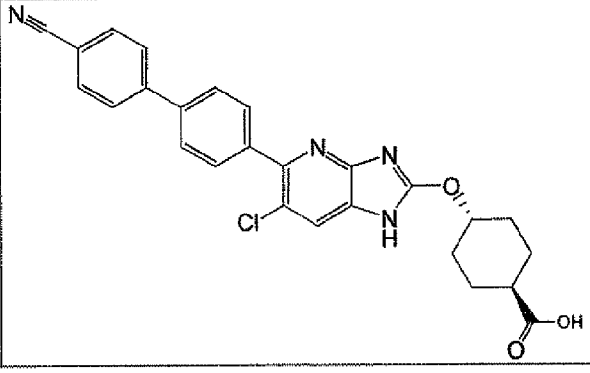
Table 4. Compounds prepared according to the methods described in Example 79.

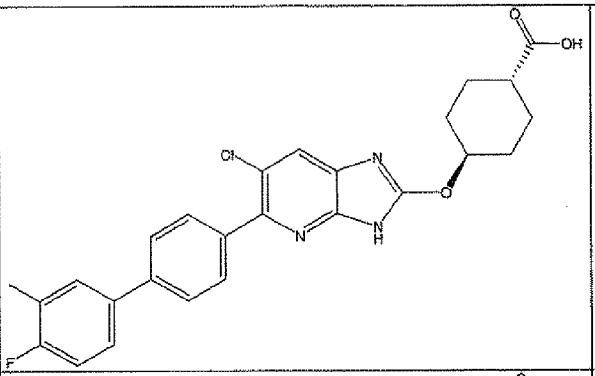
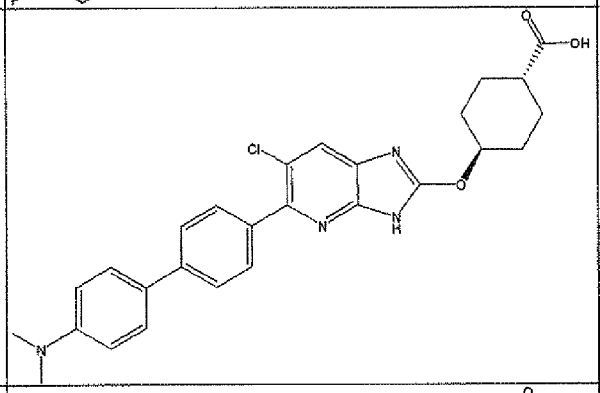
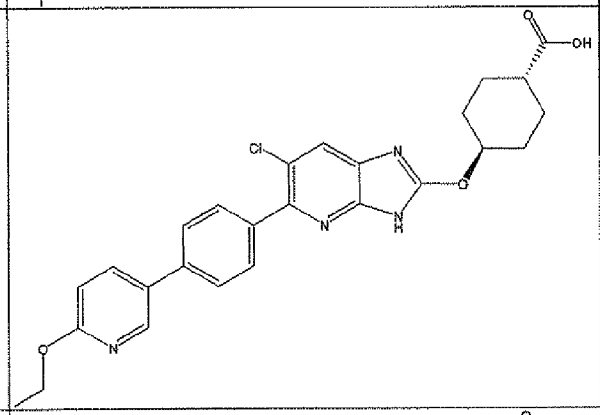
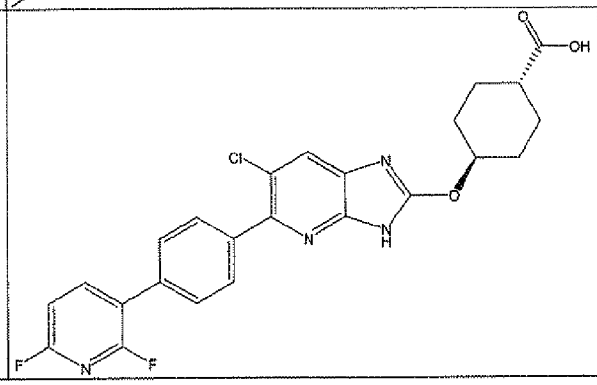
Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e

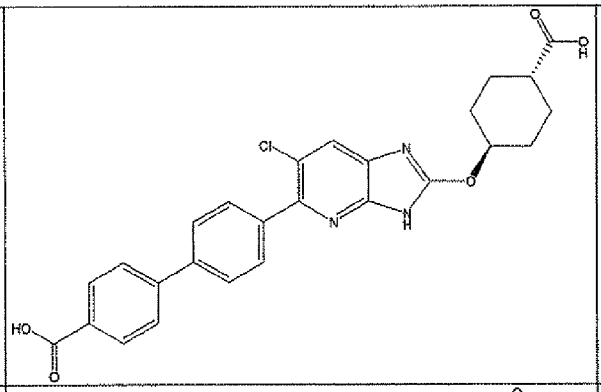
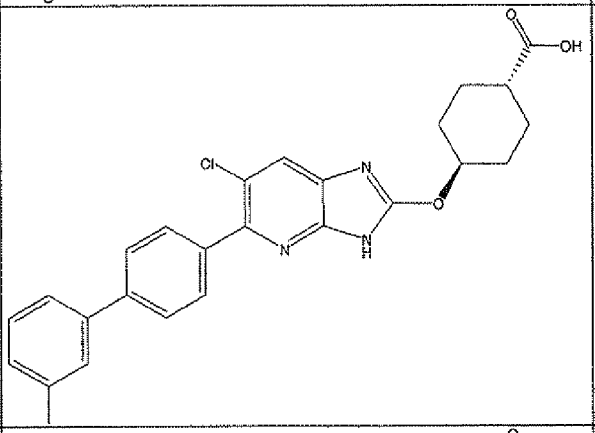
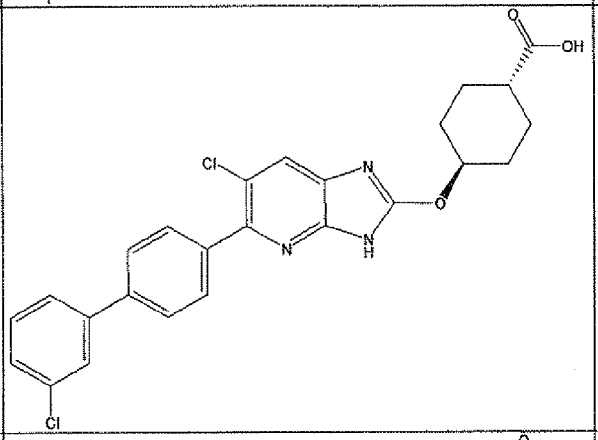
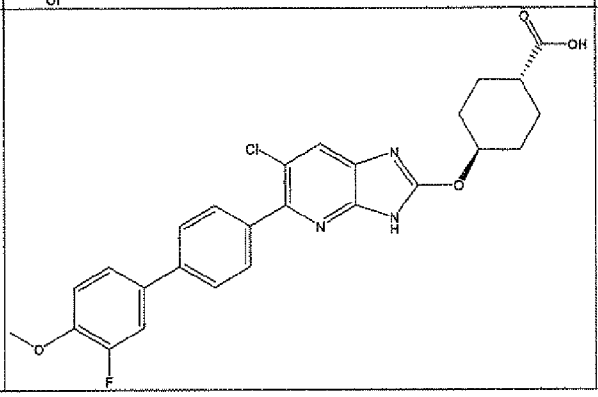
80		541.1
81		567.3
82		583.4
83		479.3

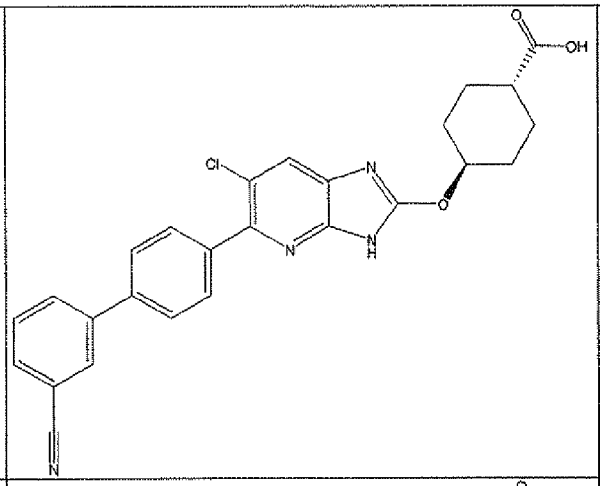
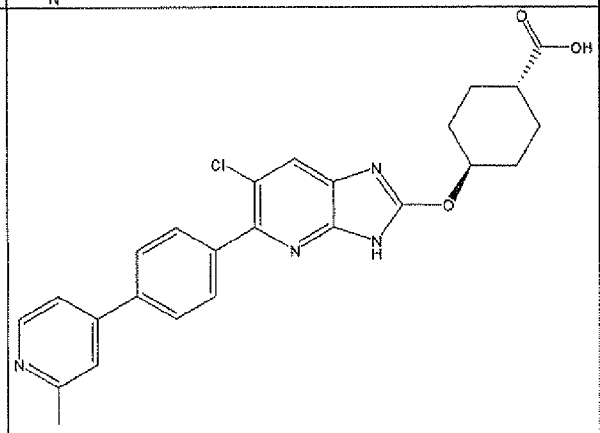
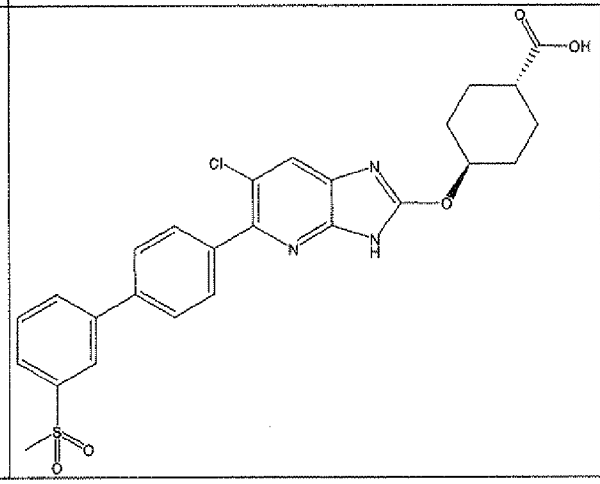
84		567.8
85		478.3
86		467.3
87		492.3

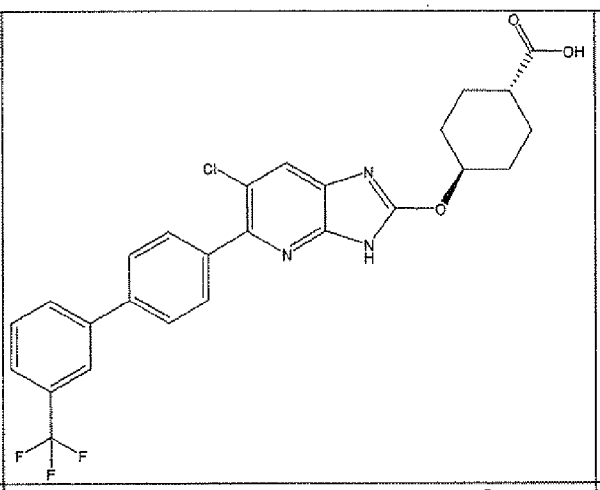
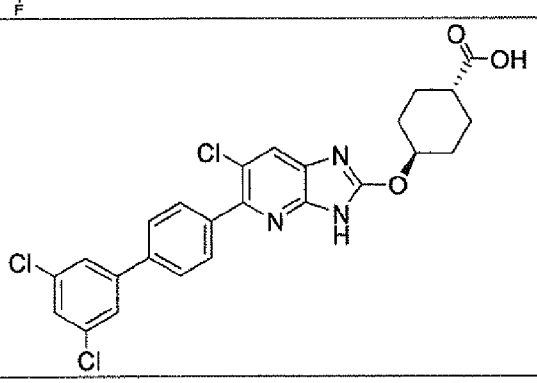
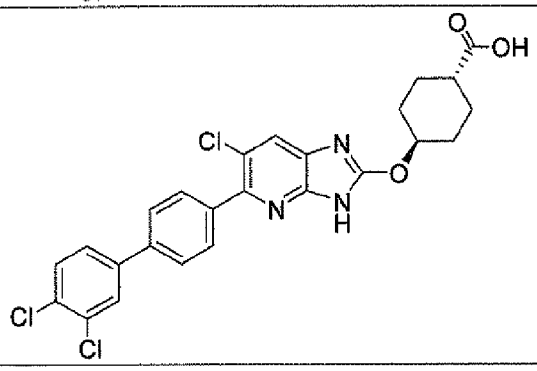
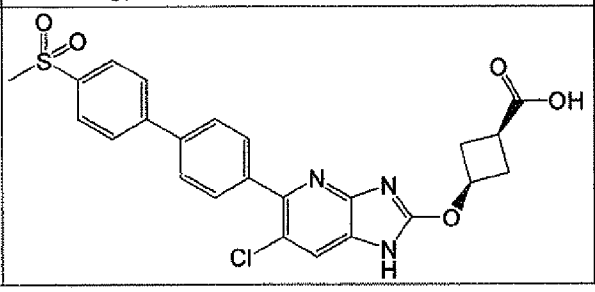
88		466.3
89		479.3
90		527.1
91		506.3

92		506.4
93		492.3
94		479.3
95		473.3

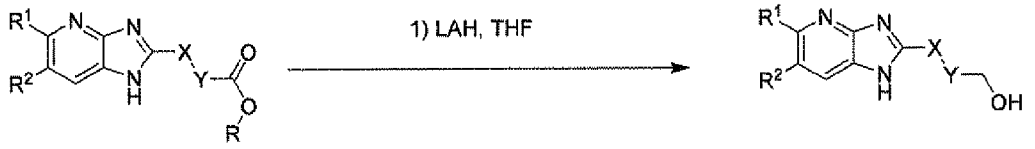
96		480.3
97		491.4
98		493.3
99		485.3

100		492.3
101		462.3
102		483.4
103		496.1

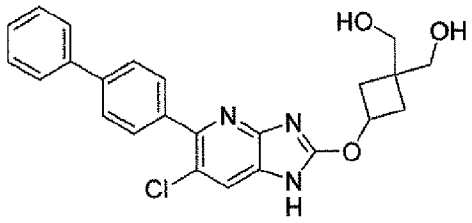
104		473.3
105		463.3
106		527.3

107		516.3
108		517.1
109		517.1
110		498.1

SCHEME 5



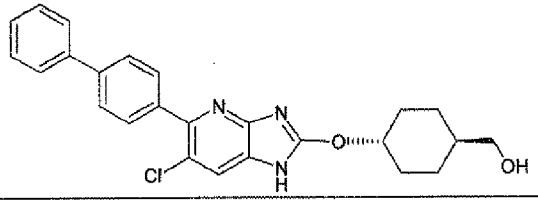
EXAMPLE 111

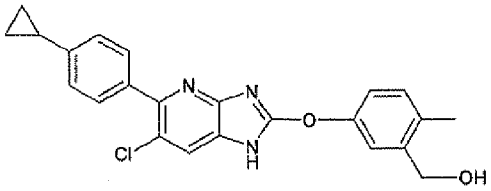
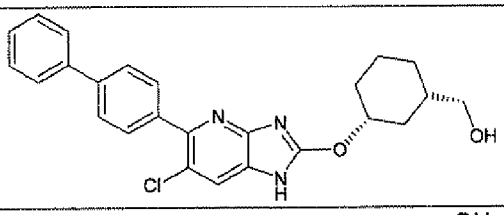
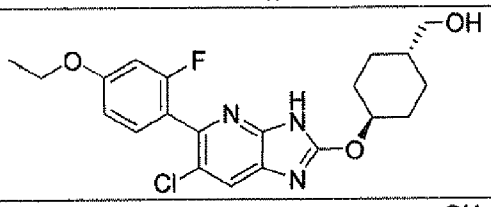
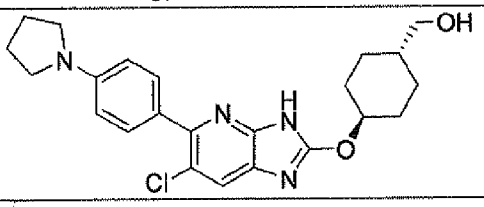
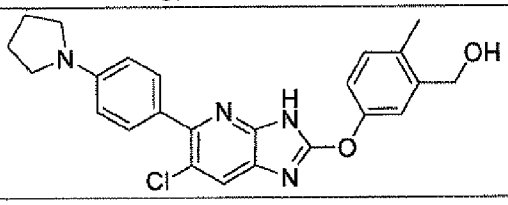
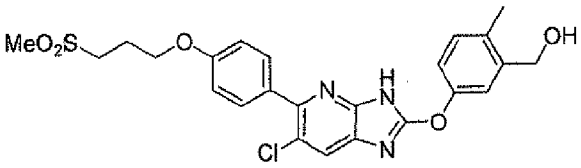
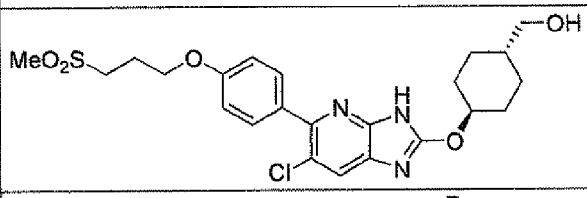
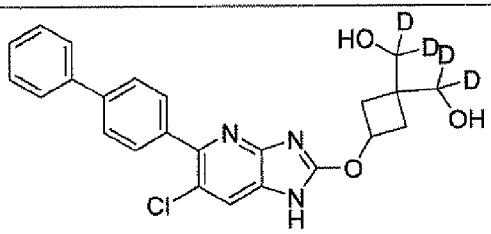


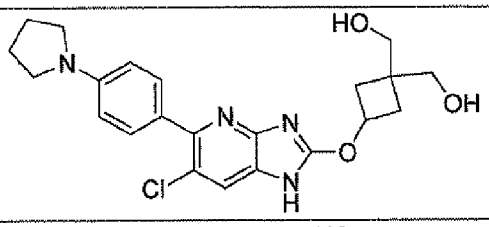
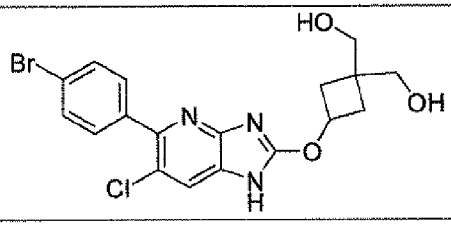
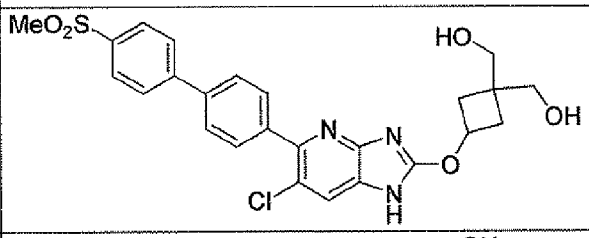
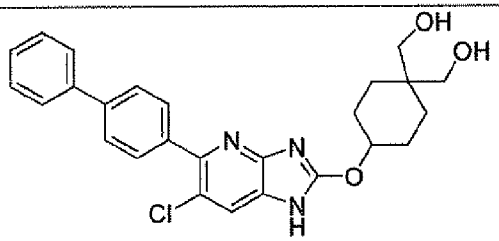
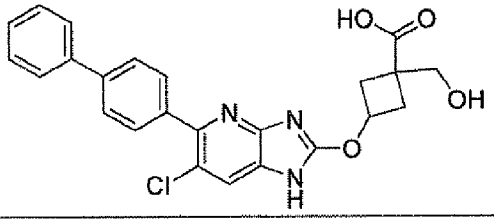
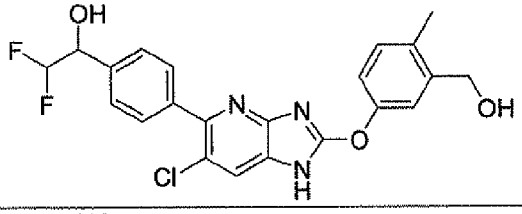
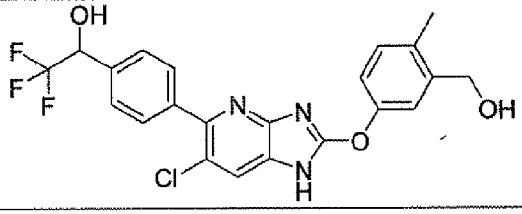
(3-{[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy}cyclobutane-1,1-diyl)dimethanol.

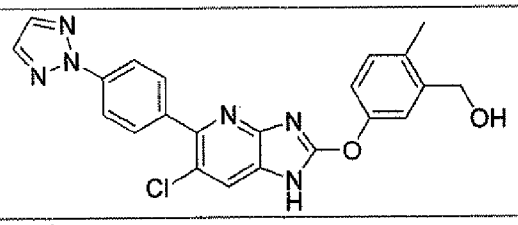
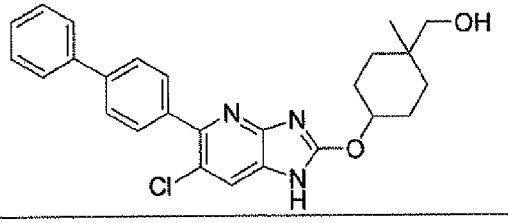
To a stirred solution of diethyl 2,2'-(3-{[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy}cyclobutane-1,1-diyl)diacetate (ester precursor to example 73, 590 mg, 1.14 mmol) in anhydrous THF (13.0 mL) under nitrogen at ambient temperature was added lithium aluminum hydride (215 mg, 5.67 mmol) in one portion. The mixture exhibited an exotherm and was allowed to stir at ambient temperature for 45 minutes. The mixture was diluted with anhydrous THF (20 mL) and cooled to 5°C. Saturated aqueous ammonium chloride was added dropwise until gas evolution ceased. The mixture was then diluted with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (50 mL) and stirred for 2 hours. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL). The organic layers were combined and washed with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (3 x 70 mL) and brine (100 mL). The organic layer was filtered through a thin pad of Celite™ and concentrated under reduced pressure. The resultant white solid was dried under high vacuum at 50°C for 1 hour to provide the title compound. LC-MS : calculated for $C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ 435.13, observed m/e: 436.19 $(M+H)^+$ (Rt 2.0/4.0 min). ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 7.90 (1H, s), 7.77-7.72 (6H, m), 7.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.39 (1H, 6, J=7.2 Hz), 5.27 (1H, t, 7.1 Hz), 4.74 (1H, t, 5.4 Hz), 4.67 (1H, t, 5.5 Hz), 3.41 (2H, d, 5.3 Hz), 3.34 (2H, d, 5.3 Hz), 2.30 (2H, m), 2.07 (2H, m).

Table 5. Compounds prepared according to the methods in Example 111.

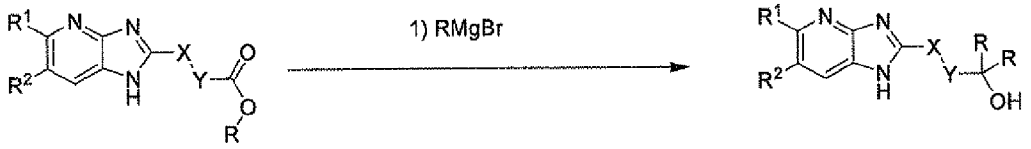
Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
112		434.16

113		406.19
114		434.30
115		420.18
116		427.23
117		435.22
118		520.10
119		512.14
120		440.25

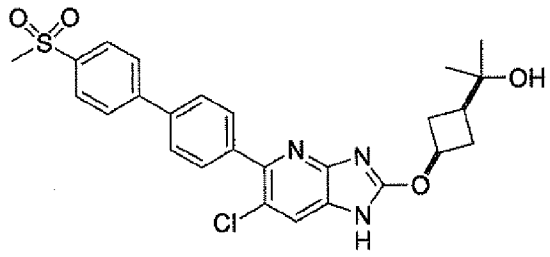
121		429.27
122		440.11
123		514.27
124		464.07
125		450.30
126		446.08
127		464.06

128		433.26
129		448.35

SCHEME 6



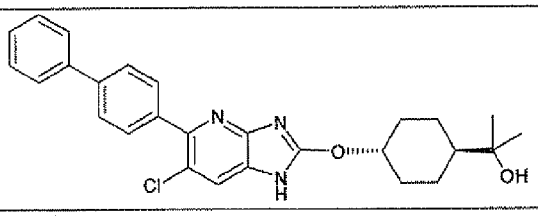
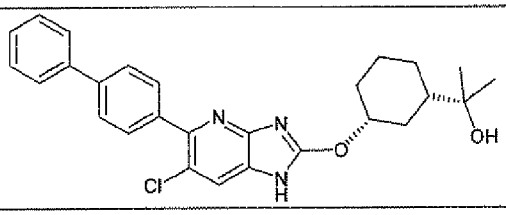
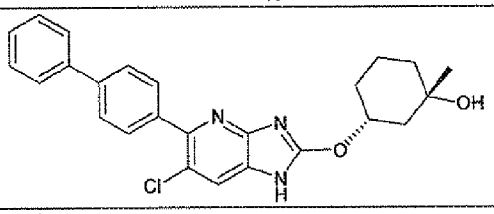
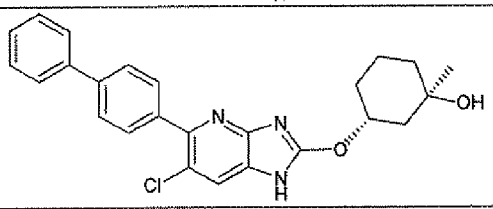
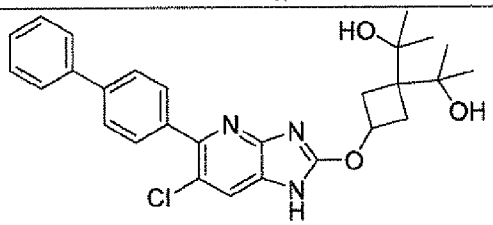
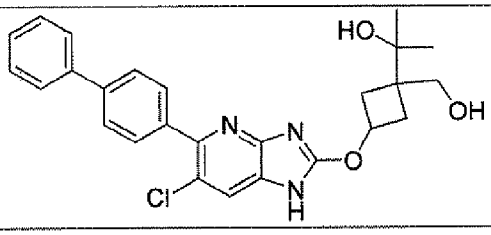
EXAMPLE 130



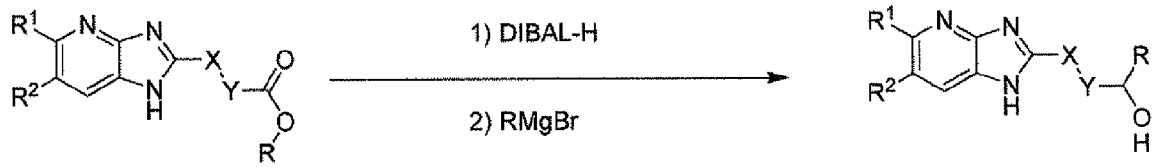
2-[cis-3-({6-chloro-5-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl}oxy)cyclobutyl]propan-2-ol. To a solution of ethyl cis -3-({6-chloro-5-[4'-(methylsulfonyl)-biphenyl-4-yl]-1H -imidazo[4,5-b] pyridin-2-yl}oxy)cyclobutanecarboxylate (precursor to example 110, 19 mg, 0.036 mmol) in 0.5 mL anhydrous THF at 0 °C was added 100 μL of MeMgBr solution (3.0 M in THF, 0.3 mmol). The resulting clear solution was stirred at 0 °C for 46 min, and then quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride solution. The mixture was then partitioned between EtOAc and water. The aqueous portion was back-extracted once with EtOAc. The combined organic extracts were further washed once with saturated aqueous ammonium chloride solution, once with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting crude material was chromatographed on a Biotage™ 10 g SNAP cartridge, with a linear gradient of 0-20% of EtOAc in hexanes. The desired fractions were combined to provide the desired product as a white foam. LC-MS: calculated for $C_{26}H_{26}ClN_3O_4S$ = 511.13, observed m/e: 512.2 $(M+H)^+$ (Rt 1.97/4 min). ^1H NMR (500 MHz,

$CDCl_3$): δ 11.21 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.92 (s, 1 H); 7.87-7.80 (m, 4 H); 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 5.20 (s, 1 H); 3.12 (s, 3 H); 2.46 (s, 2 H); 2.11 (s, 2 H); 1.94 (m, 1 H); 1.11 (s, 6 H).

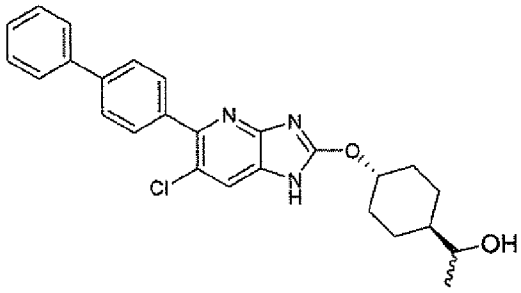
Table 6. Compounds prepared according to the methods in Example 130.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
131		462.21
132		462.32
133		434.31
134		434.33
135		492.31
136		464.42

SCHEME 7



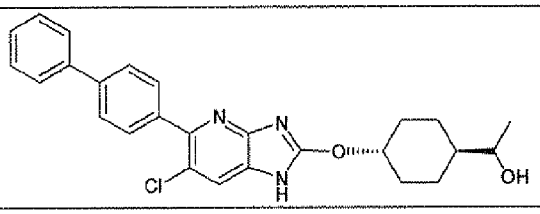
EXAMPLE 137



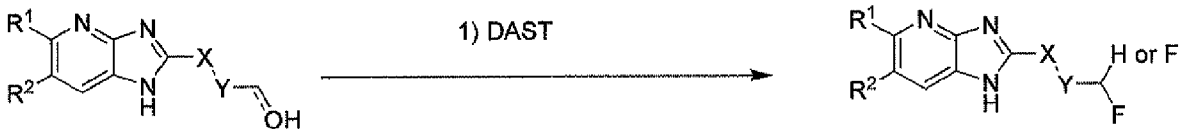
Step A : trans-4-{[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl]-oxy} cyclohexanecarbaldehyde. To a solution of the ester precursor to Example 29 (200 mg, 0.420 mmol) in THF (10mL) under N_2 at -78°C was added DIBAL-H in toluene (0.364 ml, 0.546 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 2 hours, then additional DIBAL-H (0.840 ml, 1.261 mmol) was added. The reaction was stirred overnight (from -78°C to -20^{0}C), and then quenched by the addition of a few drops of saturated NH_4Cl at -78°C. Precipitate was formed and removed by filtration through Celite™. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel Biotage 25S, eluting with EtOAc/isohexane (gradient from 20% to 65%) to give the title compound as a white solid. LC-MS : calculated for $C_{25}H_{22}ClN_3O_2$ 431.914, observed m/e: 432.14 $(M+H)^+$ (Rt 3.54/5.5 min).

Step B : 1-(trans-4-{[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1H imidazo [4,5-b] pyridin-2-yl]-oxy}cyclohexylethanol. To a solution of the product from step A (70 mg, 0.162 mmol) in THF (10 mL) under N_2 at 0°C was added methylmagnesium bromide in ether (0.108 ml, 0.324 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 15 min and then for 2 hours at room temperature. The reaction was quenched by the addition of a few drops of saturated NH_4Cl at 0°C. Precipitate was formed and removed by filtration through Celite™. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by preparative TLC , eluting with EtOAc/isohexane (6:4) to give the title compound as 1:1 mixture of two isomers. LC-MS : calculated for $C_{26}H_{26}ClN_3O_2$ 447.957, observed m/e: 448.21 $(M+H)^+$ (Rt 3.59/5.5 min). ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.78 (1H, s), 7.68-7.75 (6H, m), 7.46 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.36 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.96 (1H, m), 3.54 (1H, qn, J= 6.0 Hz), 2.05 (1 H, m), 1.86 (1 H, m), 1.55 (2 H, m), 1.21-1.40 (3 H, m), 1.17(3 H, d, J= 6 Hz).

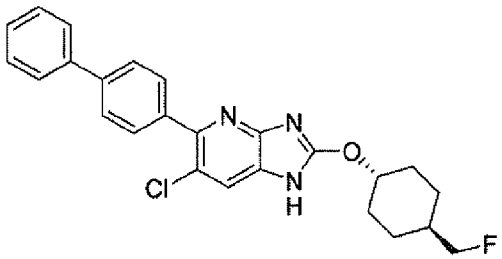
Table 7. Compound prepared according to the method in Example 137.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
138		448.21

SCHEME 8

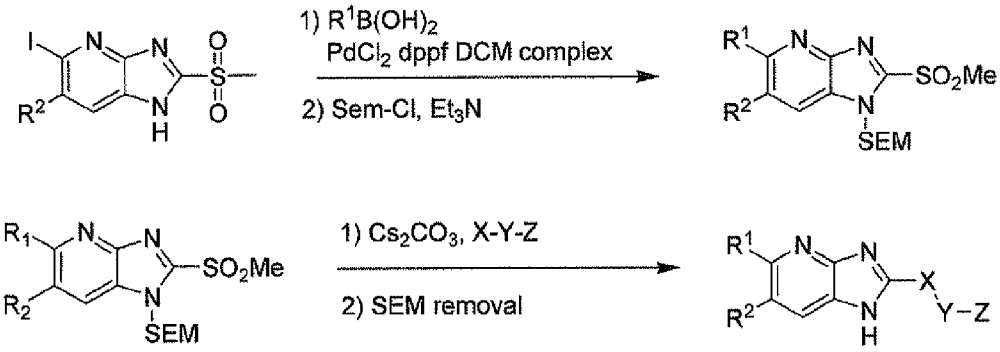


EXAMPLE 139

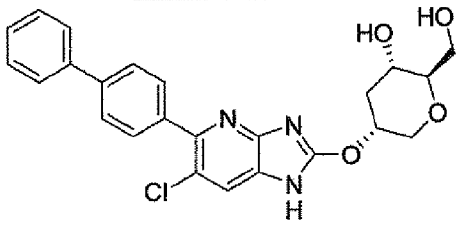


Step A : 5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-2-{[trans-4-(fluoromethyl)cyclohexyl]oxy}-1H imidazo [4,5-b] pyridine. To a stirred solution of the alcohol (55.6 mg, 0.128 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) at -78 °C was added DAST (0.085 ml, 0.641 mmol), and the mixture was allowed to stir at room temperature for 2 hours. The crude product precipitated from solution and was isolated by filtration. The crude product was purified by column chromatography eluting with EtOAC/Hexanes (1/1) to give the title compound as a white solid. LC-MS : calculated for $C_{25}H_{23}ClFN_3O$ 435.921, observed m/e: 436.15 $(M+H)^+$ (Rt 3.86/5.5 min). ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.78 (1H, s), 7.67-7.77 (6H, m), 7.46 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.36 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.99 (1H, m), 4.33 (1H, d, 6.0 Hz), 4.23 (1H, d, 6.0 Hz), 2.35 (2 H, m), 1.93 (2 H, m), 1.58 (2 H, m), 1.21-1.42 (3 H, m).

SCHEME 9



EXAMPLE 140



(2R,3S,5R)-5-[[6-chloro-5-(4-phenylphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3-ol

Step A: 2-[[6-chloro-2-methylsulfonyl-5-(4-phenylphenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane To a 0 °C solution of intermediate 6 (4g, 10.42 mmol) in THF (21 mL) was added triethylamine (1.89 mL, 13.5 mmol) and SEM-Cl (2.03 mL, 11.4 mmol). The reaction was warmed to rt and stirred 15 min, then diluted with EtOAc and water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (x 2) and the combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting crude material was purified by column chromatography using a Biotage™ 100g column eluted with a 5% to 50% EtOAc/Hexane gradient. The fractions containing product were collected and concentrated in vacuo to provide the desired product as a white solid. LC-MS : calculated for $C_{25}H_{28}ClN_3O_3SSi$ 513.13, observed m/e: 514.16 $(M+H)^+$; (Rt 1.4/2.0 min).

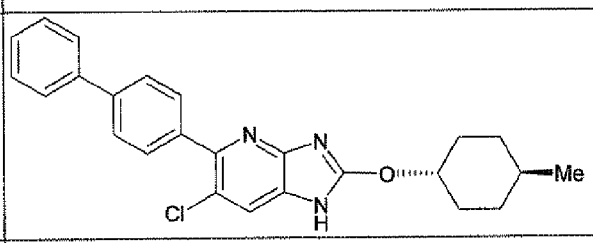
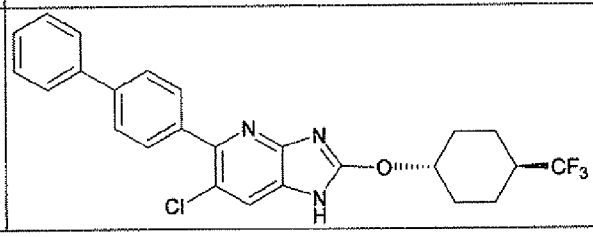
Step B: 2-[[2-[[(4aR,7R,8aS)-2-phenyl-4,4a,6,7,8,8a-hexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxin-7-yl]oxy]-6-chloro-5-(4-phenylphenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane 1,5-Anhydro-4,6-O-benzylidene-3-deoxy-D-glucitol (266 mg, 1.125 mmol, Carbosynth, CAS Number: 152613-20-2), 2-[[6-chloro-2-methylsulfonyl-5-(4-phenylphenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane from step A (386 mg, 0.75 mmol), and cesium carbonate (489 mg, 1.5 mmol) were dissolved in DMF (1.5 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at rt, then diluted with water and EtOAc. The aqueous layer was separated, extracted with EtOAc (x 1) and the combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting crude material

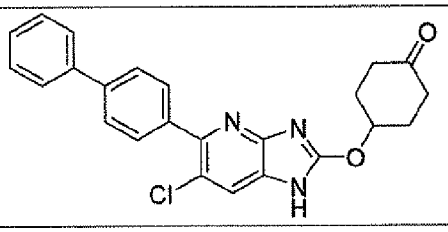
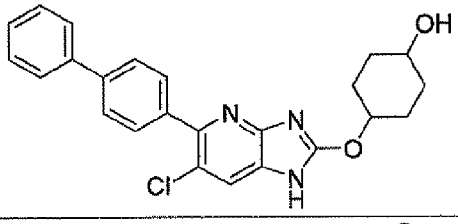
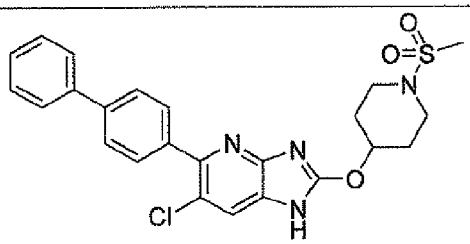
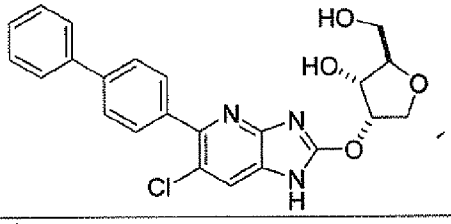
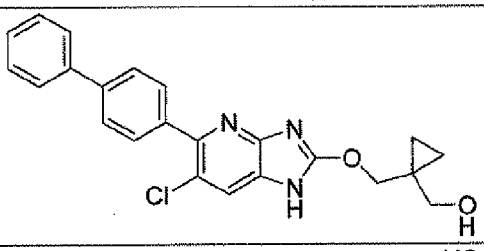
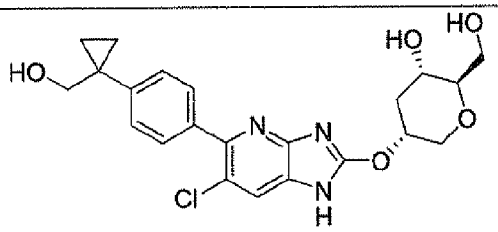
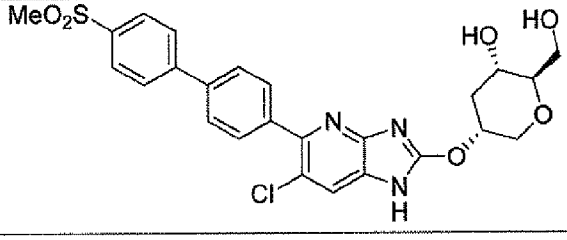
was purified by column chromatography using a Biotage™ 25g column eluted with a 20% to 80% EtOAc:Hexane ramp. The fractions containing product were collected and concentrated in vacuo to provide the desired product as a white foam. LC-MS : calculated for $C_{37}H_{40}ClN_3O_5Si$ 669.24, observed m/e: 670.34 $(M+H)^+$; (Rt 1.4/2.0 min).

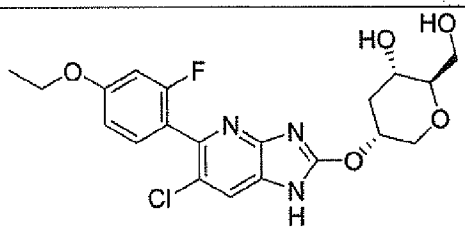
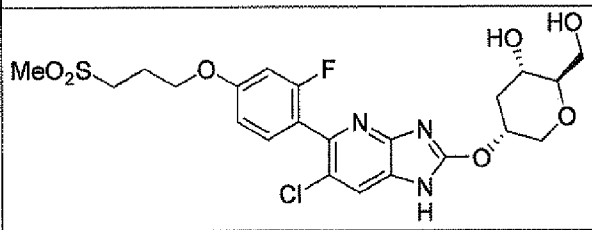
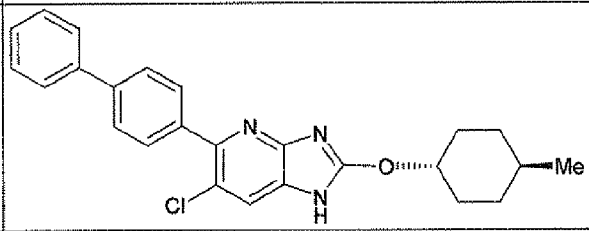
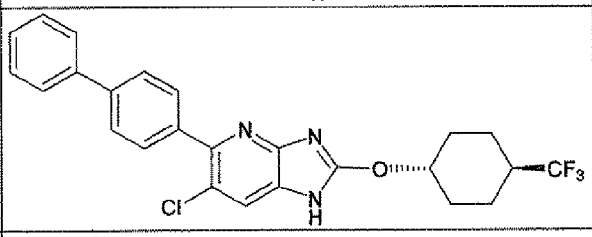
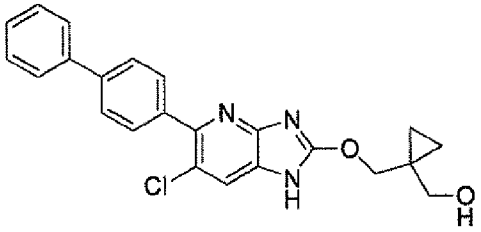
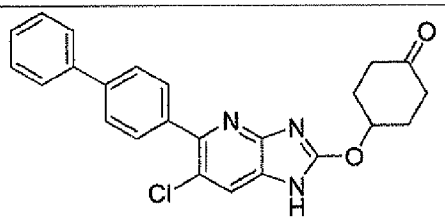
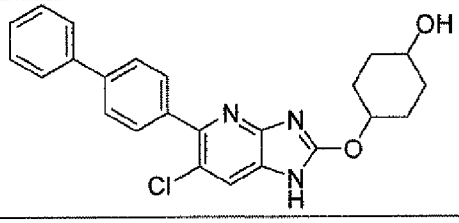
Step C: (2R,3S,5R)-5-[[6-chloro-5-(4-phenylphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-3-ol

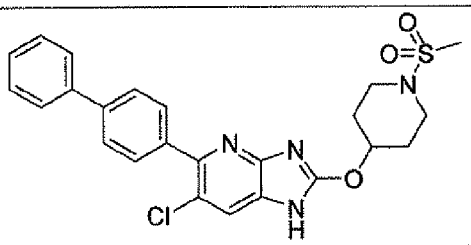
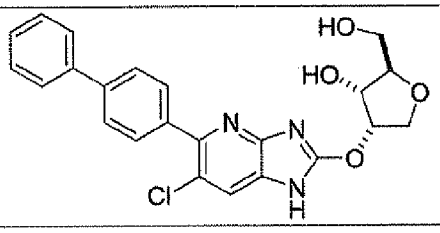
2-[[2-[[(4aR,7R,8aS)-2-phenyl-4,4a,6,7,8,8a-hexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxin-7-yl]oxy]-6-chloro-5-(4-phenylphenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane from step B (190mg, 0.283 mmol) was dissolved in 4M HCl in dioxane (4 mL, 16 mmol). The reaction was stirred 3 h at rt and additional 4M HCl in dioxane (2 mL, 8 mmol) was added. The reaction was stirred an additional hour, then diluted with EtOAc and neutralized with 3 M NaOH and saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was separated, extracted with EtOAc (x 2), and the combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting crude material was purified by column chromatography using a Biotage™ 25g column eluted with 10% to 100% EtOAc/Hexane, then 0% to 5% MeOH/CH_2Cl_2. The fractions containing the desired product were collected and concentrated in vacuo. The resulting foam was freeze dried from MeCN/water to provide the title compound as a white solid. LC-MS : calculated for $C_{24}H_{22}ClN_3O_4$ 451.13, observed m/e: 452.13 (M+H); (Rt 2.9/5.5 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.82 (S, 1H), 7.74-7.68 (m, 6H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.12 (septet, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (ddd, J = 10.5, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.37 (t, J = 10 Hz, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 1.69 (q, J = 11.0 Hz, 1H).

Table 8. Compound prepared according to the methods in Example 140.

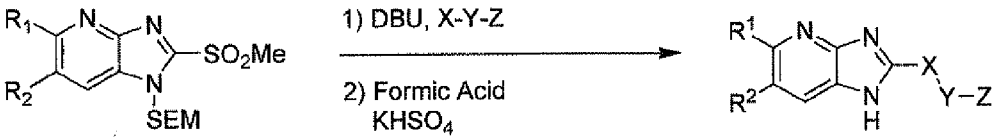
Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
141		418.20
142		472.17

143		418.1
144		420.2
145		483.1
146		438.1
147		406.18
148		446.14
149		530.13

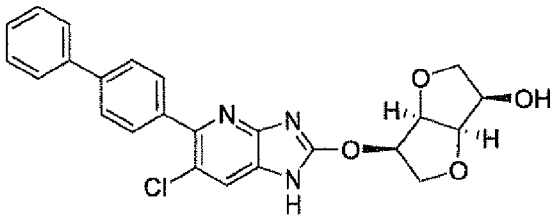
150		438.07
151		530.20
152		418.20
153		472.17
154		406.18
155		418.1
156		420.2

157		483.1
158		438.1

SCHEME 10



EXAMPLE 159



1, 4:3, 6-dianhydro-2-O-[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-D-mannitol

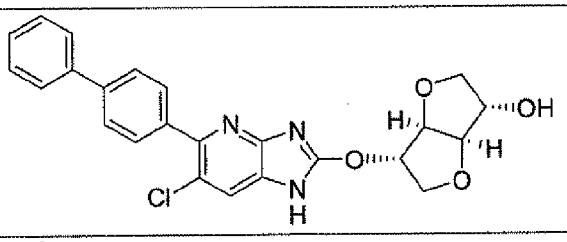
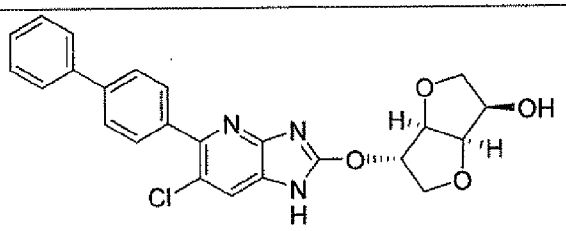
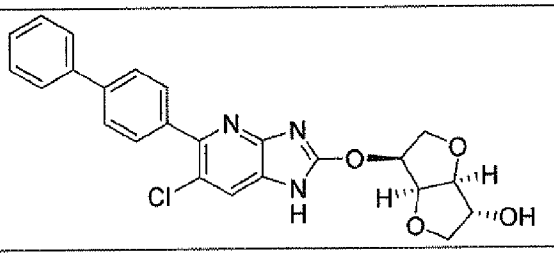
Step A: Mixture of 1, 4:3, 6-dianhydro-2-O-[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazo[4,5-b] pyridin-2-yl]-5-O-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-D-mannitol and 1, 4:3, 6-dianhydro-2-O-[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazo[4,5-b] pyridin-2-yl]-D-mannitol

A mixture of 2-[[6-chloro-2-methylsulfonyl-5-(4-phenylphenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane (from step A in Example 147, 2023 mg, 3.93 mmol), 1, 4:3, 6-dianhydro-2-O-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-D-mannitol (2049 mg, 7.87 mmol, from WuXi PharmaTech Co., Ltd.) and DBU (1.186 mL, 7.87 mmol) in DMA (30 mL) was stirred at r.t. overnight. Then the crude mixture was extracted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel Biotage™ 40M, eluting with a 5% to 100% EtOAc:Hexane ramp. The fractions containing product were collected and concentrated in vacuo to provide the desired products as white solid. LC-MS : calculated for

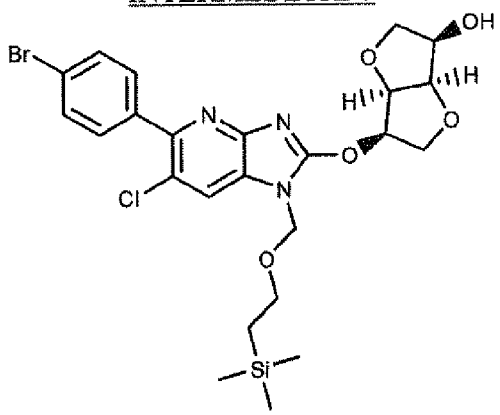
$C_{36}H_{48}ClN_3O_5Si_2$ 693.28, observed m/e: 694.05 $(M+H)^+$; (Rt 3.17/4.0 min) and calculated for $C_{30}H_{34}ClN_3O_5Si$ 579.20, observed m/e: 579.97 $(M+H)^+$; (Rt 2.59/4.0 min).

Step B:1, 4:3, 6-dianhydro-2-O-[5-(biphenyl-4-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-D-mannitol The product from step A (2160mg, 1.695 mmol) was dissolved in formic acid (27 mL), and saturated aqueous potassium hydrogen sulfate (3 mL, 1.695 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight, then cooled to 0 °C, and basified to pH=12 with NaOH (50/50% by weight). The mixture was diluted with THF (10 mL) and stirred at room temperature for 45 min. Then resulting mixture was acidified to pH=7 with 2N HCl, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water twice, once with brine, then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to give the crude product. The crude product was purified by column chromatography on silica gel Biotage™ 40M, eluting with CH_2Cl_2/EtOH/NH_4=95/4/1 (gradient from 5% to 9%) to give crude product, which was recrystallized from CH_2Cl_2/MeOH to give the title compound as a white solid. LC-MS : calculated for $C_{24}H_{20}ClN_3O_4$ 449.11, observed m/e: 449.96 (M+H); (Rt 3.2/5.5 min); ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 7.91 (S, 1H), 7.70-7.80 (m, 6H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.47 (qt, J = 6.0 Hz, 1H), 5.05-4.90 (m, br,1H), 4.82 (t, J = 5.0Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.77 (t, J = 7.5Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.5Hz, 1H).

Table 9. Compound prepared according to the methods in scheme 10 and the procedure of Example 159.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
160		449.89(M+1)
161		449.89(M+1)
162		449.89(M+1)

INTERMEDIATE 7



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

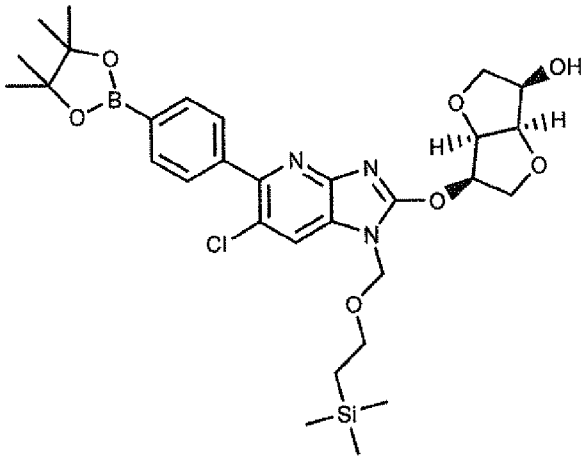
Step A 5-(4-bromophenyl)-6-chloro-2-(methylsulfonyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine. PalladiumTetrakis (1.63 g, 1.411 mmol) was added to a stirred hazy solution of intermediate 1 (10.08 g, 28.2 mmol), 4-bromophenylboronic acid (6.23 g, 31.0 mmol), and potassium phosphate (18.44 g, 87 mmol) in dioxane (150 mL) and water (30 mL). The reaction mixture was degassed (3x) and placed under nitrogen before being heated to 100 °C. After 17 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being evaporated under reduced pressure. The resulting residue was stripped with toluene (2 x 60 mL) to afford the product as a brown / white solid, which was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_{13}H_9BrClN_3O_2S$ 384.93, 386.93 observed m/e: 385.81, 387.84 $(M+H)^+$ (Rt 1.15 / 2 min).

Step B 2-[[5-(4-bromophenyl)-6-chloro-2-methylsulfonyl-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane. N,N-diisopropylethylamine (15 mL, 86 mmol) was added to a stirred suspension of the unpurified 5-(4-bromophenyl)-6-chloro-2-(methylsulfonyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine from the previous step in THF (150 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath prior to the slow addition of SEM-Cl (10 mL, 56.4 mmol) over 9 minutes. Ten minutes after the addition was complete, the reaction mixture was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 16 hours, the reaction mixture was partitioned following the addition of water (200 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow / brown solid. Flash chromatography of the solid utilizing two 165 g silica RediSep R_f® columns and employing a 0-30% EtOAc / hexane gradient with a 30% EtOAc / hexane hold afforded the desired product as a yellow solid. LC-MS: calculated for $C_{19}H_{23}BrClN_3O_3SSi$ 515.01, 517.01 observed m/e: 515.85, 517.86 $(M+H)^+$ (Rt 1.33 / 2 min).

Step C (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1-(2-

trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. DBU (4.2 mL, 27.9 mmol) was added to a stirred solution of isomannide (4.11 g, 28.1 mmol) in DMF (60 mL). The reaction mixture was a yellow solution that was stirred at room temperature. A suspension of 2-[[5-(4-bromophenyl)-6-chloro-2-methylsulfonyl-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane (4.78 g, 9.25 mmol) in DMF (34 mL) was added dropwise to the reaction mixture over 54 minutes. After 1.5 hours, the reaction mixture was partitioned between EtOAc (500 mL) and water (200 mL). The organic layer was washed with water (4 x 100 mL) and brine (1 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow foam. Flash chromatography of the foam utilizing a 120 g silica RediSep R_f® column and employing a 0-70% EtOAc / hexane gradient with a 70% EtOAc / hexane hold afforded the title compound as a white foam. LC-MS: calculated for $C_{24}H_{29}BrClN_3O_5Si$ 581.07, 583.07 observed m/e: 582.20, 584.23 $(M+H)^+$ (Rt 1.32 / 2 min).

INTERMEDIATE 8

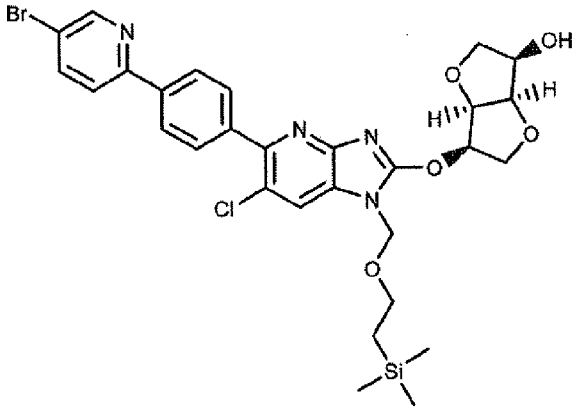


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (0.5137 g, 0.629 mmol) was added to a stirred suspension of intermediate 7 (3.1823 g, 5.46 mmol), bis(pinacolato)diboron (4.09 g, 16.11 mmol), and potassium acetate (2.79 g, 28.4 mmol) in dioxane (50 mL). The reaction mixture was degassed (3x) and placed under nitrogen before being heated to 80 °C. After 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (200 mL), water (200 mL), and enough brine to break an emulsion. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a dark brown residue. Flash chromatography of the residue

utilizing a 120 g silica RediSep R_f® column and employing a 0-70% EtOAc / hexane gradient with a 70% EtOAc / hexane hold afforded the title compound as a white foam. LC-MS: calculated for $C_{30}H_{41}BClN_3O_7Si$ 629.25 observed m/e: 630.46 $(M+H)^+$ (Rt 1.34 / 2 min).

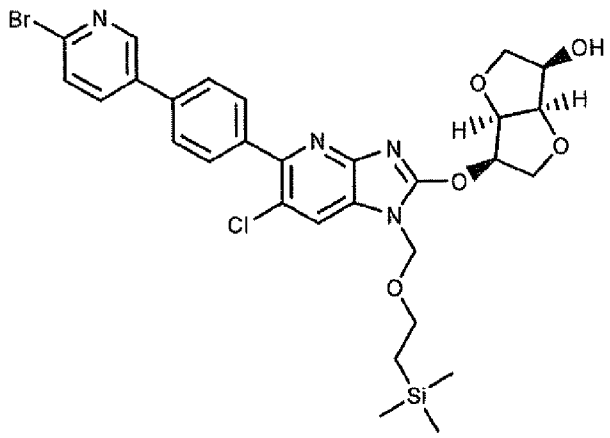
INTERMEDIATE 9



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-bromo-2-pyridyl)phenyl]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

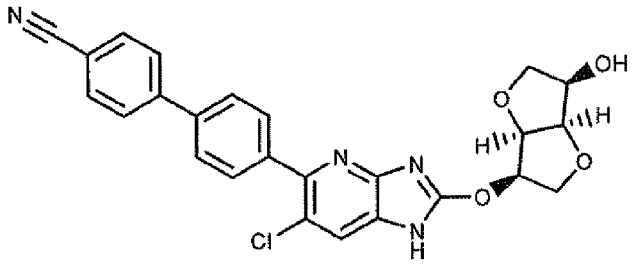
PalladiumTetrakis (189.5 mg, 0.164 mmol) was added to a hazy stirred solution of intermediate 8 (0.98 g, 1.556 mmol), 2,5-dibromopyridine (375.5 mg, 1.585 mmol), and sodium carbonate (669.9 mg, 6.32 mmol) in 1,4-dioxane (80 mL) and water (20 mL). The reaction mixture was degassed (3x) and placed under nitrogen before being heated to 80 °C. After 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (150 mL) and water (150 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an amber foam. Flash chromatography of the foam utilizing an 80 g silica RediSep R_f® column and employing a 0-80% EtOAc / hexane gradient with a 80% EtOAc / hexane hold afforded the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{29}H_{32}BrClN_4O_5Si$ 658.1, 660.1 observed m/e: 659.36, 661.33 $(M+H)^+$ (Rt 1.33 / 2 min).

INTERMEDIATE 10



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(6-bromo-3-pyridyl)phenyl]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol PalladiumTetrakis (134.9 mg, 0.117 mmol) was added to a stirred hazy solution of intermediate 8 (625.8 mg, 0.993 mmol), 2-bromo-5-iodopyridine (313.1 mg, 1.103 mmol), and potassium phosphate (631.3 mg, 2.97 mmol) in 1,4-dioxane (8 mL) and water (2 mL). The reaction mixture was degassed (3x) and placed under nitrogen before being heated to 80 °C. After 7.5 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (150 mL) and water (150 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an amber foam. Flash chromatography of the foam utilizing a 40 g silica RediSep R_f® column and employing a 0-80% EtOAc / hexane gradient with a 80% EtOAc / hexane hold afforded the title compound as an off-white solid following lyophilization from ethanol and benzene. LC-MS: calculated for $C_{29}H_{32}BrClN_4O_5Si$ 658.1, 660.1 observed m/e: 659.30, 661.33 $(M+H)^+$ (Rt 1.31 / 2 min).

INTERMEDIATE 11



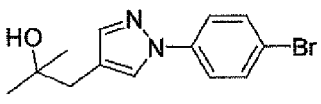
4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]benzonitrile

Step A 4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]benzonitrile. LiOH (0.22 mL, 0.660 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (24.1 mg, 0.030 mmol) were added

to a stirred solution of intermediate 7 (153.1 mg, 0.263 mmol) and 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile (126.4 mg, 0.552 mmol) in 1,4-dioxane (2.1 mL) and water (0.31 mL). The reaction mixture was degassed (3x) and placed under nitrogen before being heated to 80 °C. After 16 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (40 mL) and water (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a brown residue. This material was purified by flash chromatography utilizing a 4 g silica RediSep R_f® column and the following conditions: a 0-60% EtOAc / hexane gradient, a 60% EtOAc / hexane hold, a 60%-70% EtOAc / hexane gradient, and a 70% EtOAc / hexane hold. The desired fractions were combined, evaporated under reduced pressure, and lyophilized from ethanol and benzene to give the desired compound as a yellow solid. LC-MS: calculated for: $C_{31}H_{33}ClN_4O_5Si$ 604.19 observed m/e: 605.21 $(M+H)^+$ (Rt 1.31 / 2 min).

Step B 4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]benzonitrile. A mixture of 4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]benzonitrile (49.4 mg, 0.082 mmol), formic acid (1.0 mL, 26.1 mmol), and saturated aqueous $KHSO_4$ (0.06 mL) was heated to 40 °C with stirring. After 6.5 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and placed in the refrigerator overnight, and then cooled to 0 °C in an ice bath. The pH was adjusted to pH 14 through the addition of 5 N NaOH (5.2 mL, 26 mmol). THF (2 mL) was added to the reaction mixture, which was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After stirring for 45 minutes at room temperature, the pH was adjusted to 7 through the addition of 2 N HCl. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (30 mL) and water (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a pale yellow solid. Purification by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush afforded the title compound as a white solid following lyophilization from ethanol and benzene. LC-MS: calculated for: $C_{25}H_{19}ClN_4O_4$ 474.11 observed m/e: 475.12 $(M+H)^+$ (Rt 1.15 / 2 min).

INTERMEDIATE 12



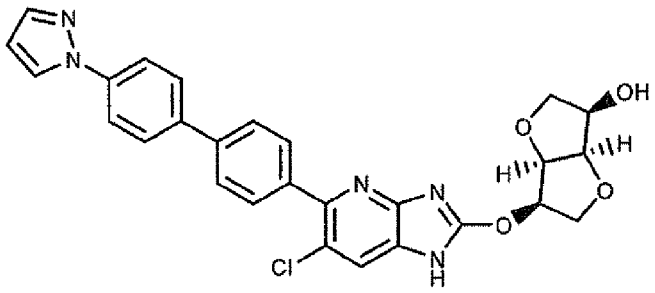
1-(1-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-methylpropan-2-ol

Step A methyl 2-(1H-pyrazol-4-yl)acetate. 2-(1H-pyrazol-4-yl)acetic acid (970 mg, 7.69 mmol) was placed under nitrogen in anhydrous methanol (80 mL). The mixture was sonicated until solid completely dissolved. To this solution was added dropwise over 30 minutes a 2.0M solution of trimethylsilyldiazomethane in hexanes (3.85 mL, 7.69 mmol). A small excess of trimethylsilyldiazomethane was added until the yellow color persisted. The mixture was allowed to stir for 20 minutes at room temperature, and then concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was chromatographed using a Biotage 25g silica gel cartridge eluted with 0-5% methanol in dichloromethane over 10 column volumes with a 10 column volume hold at 5% methanol. The product fractions were combined and concentrated under reduced pressure to afford the desired compound as a clear, colorless oil. ^{1}H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7.54 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.55 (2H, s).

Step B 2-methyl-1-(1H-pyrazol-4-yl)propan-2-ol. Methyl 2-(1H-pyrazol-4-yl)acetate (700 mg, 4.99 mmol) was placed under nitrogen in anhydrous THF (100 mL). The mixture was cooled to 0°C and a 3.0M solution of MeMgBr (15.38 mL, 46.10 mmol) was added dropwise over 5 minutes. The mixture was allowed to warm to room temperature. After 16 hours the mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL). The mixture was extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was chromatographed using a Biotage 25g silica gel cartridge eluted with 0-10% methanol in dichloromethane over 15 column volumes with a 5 column volume hold at 10% methanol. The product fractions were combined and concentrated under reduced pressure to provide the desired product as a white solid. ^{1}H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7.40 (2H, s), 2.63 (2H, s), 1.21 (6H, s).

Step C 1-(1-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-methylpropan-2-ol. 2-methyl-1-(1H-pyrazol-4-yl)propan-2-ol (21 mg, 0.15 mmol), copper (II) acetate (27 mg, 0.15 mmol), and 4-bromophenylboronic acid (30 mg, 0.15 mmol) were placed under nitrogen in 1,2-dichloroethane (1 mL). Added 4A molecular sieves (~20 mg) and pyridine (36 uL, 36 mg, 0.45 mmol). The mixture was stirred at 50°C for 9 hours while open to the atmosphere. The mixture was allowed to cool to room temperature, filtered through Celite™ , rinsed with methanol, and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was chromatographed using a Biotage 50g (2 x 25g in series) silica gel cartridge eluted with 0-5% methanol in dichloromethane over 30 column volumes. The desired product fractions were combined and concentrated under reduced pressure to provide a colorless oil (25 mg, 54%). LC-MS: calculated for $C_{13}H_{15}BrN_{20}$; 295.17 observed m/e: 296.87 $(M+H)^+$ (Rt 1.75 / 4 min). ^{1}H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7.77 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.55 (4H, s), 2.67 (2H, s), 1.26 (6H, s).

EXAMPLE 163

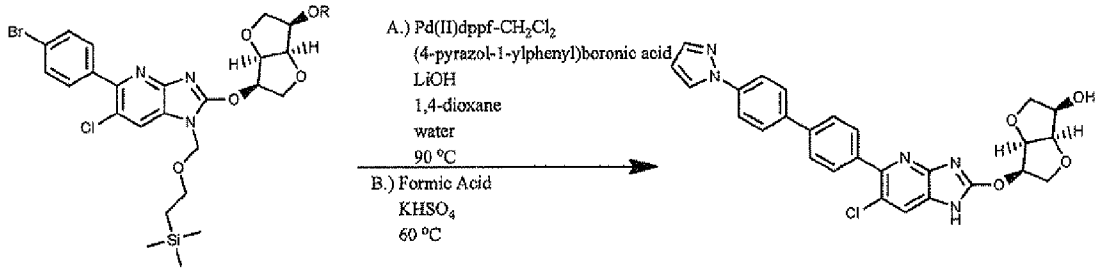


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-(4-pyrazol-1-ylphenyl)phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Step A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-(4-pyrazol-1-ylphenyl)phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. (4-pyrazol-1-ylphenyl)boronic acid (127 mg, 0.675 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (45.9 mg, 0.056 mmol), and LiOH (0.469 mL, 1.407 mmol) were added to a stirred mixture of intermediate 7 (328 mg, 0.563 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) and water (0.8 mL). The reaction mixture was placed under nitrogen before being heated 90 °C. After 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (50 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (50 mL). The aqueous layers were extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a silica gel Biotage™ 25S column and employing a 0-80% EtOAc / hexane gradient afforded the desired compound as a light yellow solid. LC-MS: calculated for $C_{33}H_{36}ClN_5O_5Si$ 645.22 observed m/e: 646.48 $(M+H)^+$ (Rt 1.32 / 2 min).

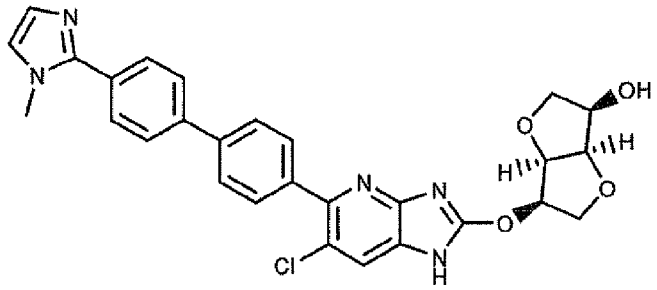
Step B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-(4-pyrazol-1-ylphenyl)phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Combined formic acid (3 mL, 78 mmol), saturated aqueous $KHSO_4$ (0.33 mL, 0.289 mmol), and (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-(4-pyrazol-1-ylphenyl)phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo-[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (187 mg, 0.289 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C overnight. The reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath. The pH of the reaction mixture was adjusted to >11 by the addition of NaOH (3120 mg, 78 mmol) in water (5 mL). THF (5 mL) was added to the reaction mixture, then the reaction was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 30 minutes, the pH of the reaction mixture was adjusted to 6 through the addition of concentrated HCl. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (100 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by preparative HPLC reverse phase (C-18), using a 19 x 100 mm Sunfire™ column and eluting with a 10%-90% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a

90% acetonitrile / water + 0.05% TFA flush. The desired fractions were combined, evaporated under reduced pressure, and lyophilized from acetonitrile and water to give the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{27}H_{22}ClN_5O_4$ 515.14 observed m/e: 515.92 $(M+H)^+$ (Rt 1.16 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.56 (qt, J = 5 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 5.5 Hz, 10.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.5 Hz, 10 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.8 Hz, 1H).



The isomannide alcohol starting material was either unprotected (R=H) or TBS protected (R=OTBS) during the 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)-dichloride dichloromethane complex coupling reaction used to prepare Example 163, as shown above. The TBS group was observed to substantially deblock during the reaction giving the unprotected alcohol.

EXAMPLE 164



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[4-(1-methylimidazol-2-yl)phenyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

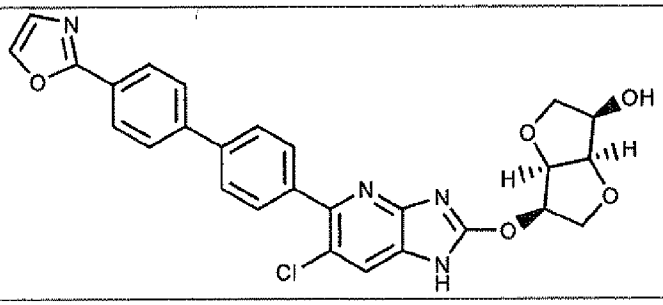
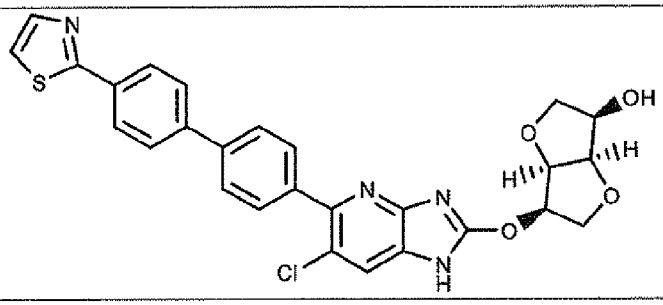
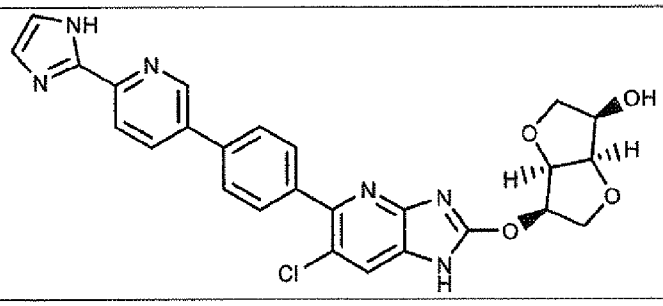
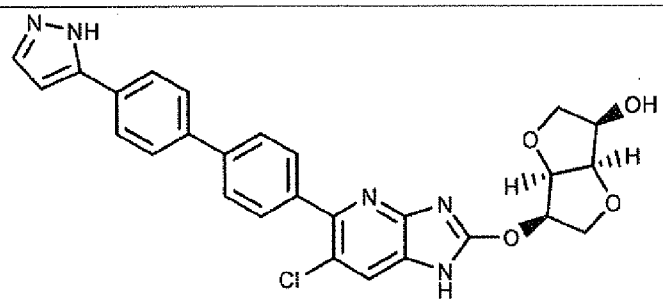
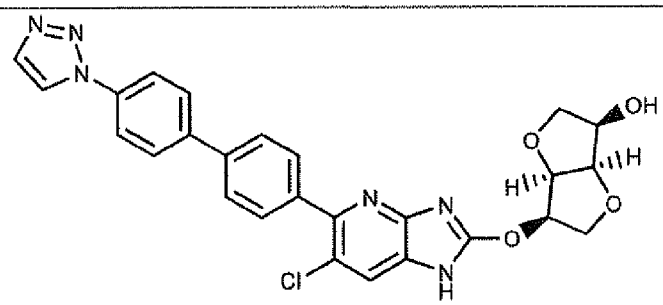
Step A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of formic acid (4.5 mL, 117 mmol), saturated aqueous $KHSO_4$ (0.5 mL, 0.940 mmol), and intermediate 7 (548 mg, 0.940 mmol) was heated at 60 °C overnight. The reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath. The pH of the reaction mixture was adjusted to > pH 11 through the addition of NaOH (4680 mg, 117 mmol) in water (10 mL). THF (10 mL) was added to the reaction mixture, which was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 30 minutes, the pH of the reaction mixture was adjusted to pH 6 through the addition of concentrated HCl. The reaction

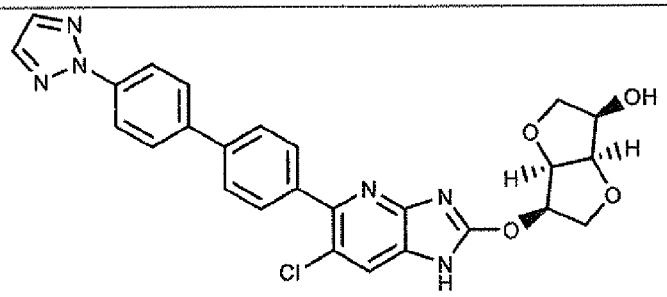
mixture was extracted with EtOAc (3 x 80 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a silica gel Biotage™ 25M column and employing a 0-10% MeOH / DCM gradient afforded the desired product as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{18}H_{15}BrClN_3O_4$ 450.99, 452.99 observed m/e: 452.00, 454.02 $(M+H)^+$ (Rt 1.14 / 2 min).

Step B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[4-(1-methylimidazol-2-yl)phenyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. 1-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]imidazole (26.4 mg, 0.093 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (6.33 mg, 7.75 μmol), and LiOH (0.065 mL, 0.194 mmol) were added to a stirred mixture of (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (35.1 mg, 0.078 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) and water (0.8 mL). The reaction mixture was placed under nitrogen and heated to 90 °C. After 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (30 mL) and saturated NH_4Cl (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 30 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 40 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by preparative thin layer chromatography using a 500 micron 20 cm x 20 cm silica gel plate, which was developed using 10% MeOH / DCM. The material isolated from the plate was further purified by preparative HPLC reverse phase (C-18), using a 19 x 100 mm Sunfire™ column and eluting with a 10%-90% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient, followed by a 90% acetonitrile / water + 0.05% TFA flush. The desired fractions were combined, concentrated under reduced pressure and lyophilized from acetonitrile and water to afford the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{28}H_{24}ClN_5O_4$ 529.15 observed m/e: 530.28 $(M+H)^+$ (Rt 1.00 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.81-7.88 (m, 7H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (qt, J = 5.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.28-4.29 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.8 Hz, 10.3 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 4.5 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.5 Hz, 1H).

Table 10. The compounds in Table 10 were prepared according to the methods in Examples 163 and 164, starting with the appropriate starting materials.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectum m/e

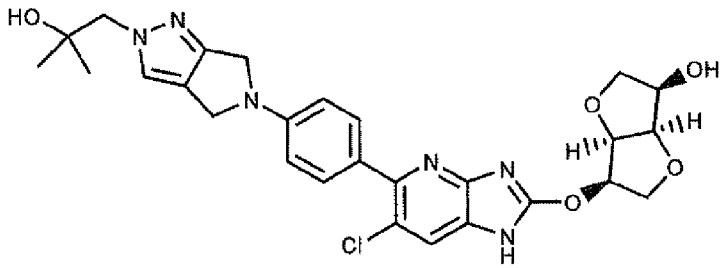
165		517.16 R=H*
166		533.16 R=H*
167		517.28 R= H*
168		516.21 R= TBS*
169		517.20 R= TBS*

170		517.20 R= TBS*

*The isomannide alcohol starting material was either unprotected (as -OH) or TBS protected (as -OTBS) during the 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex coupling reaction used to prepare Examples 164-170 in Table 10. The TBS group was observed to substantially deblock during the reaction giving the unprotected alcohol (-OH). The use of TBS protection is noted in the mass spectrum entry of Examples 164-170 in Table 10.

The substituted dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole starting materials used in the coupling reactions of Examples 171-178 were prepared using procedures described in WO 2011/028455, and modifications of the procedures known to those skilled in the art. Example 173 uses a mixture of regioisomers 1-(cyclopropylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole and 2-(cyclopropylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole as the starting material. Example 177 is derived from starting material 2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole. Example 176 uses N-ethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-2-sulfonamide as the starting material; the sulfonamide of N-ethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-2-sulfonamide hydrolyzed under the reaction conditions to give Example 176.

EXAMPLE 171



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[2-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

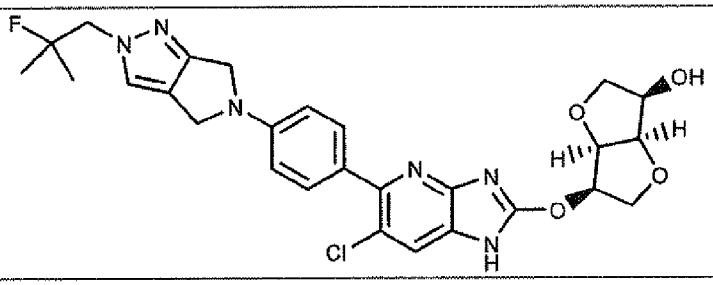
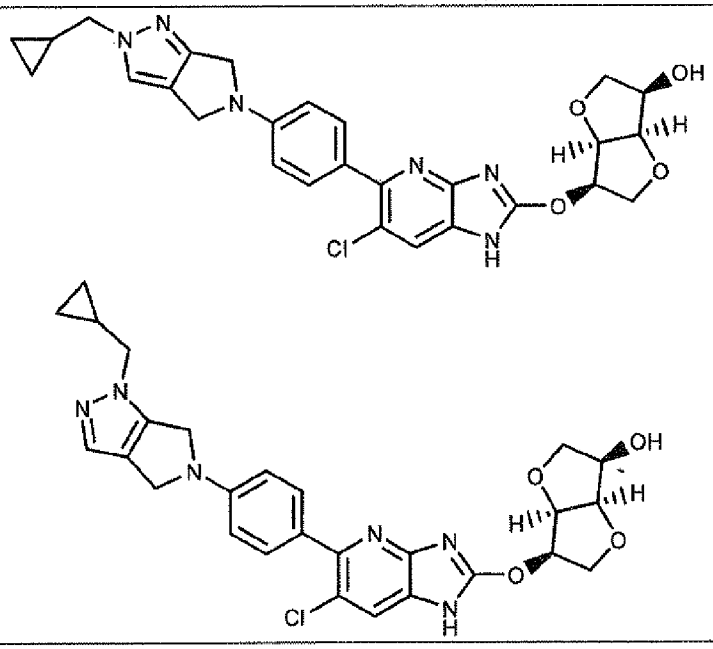
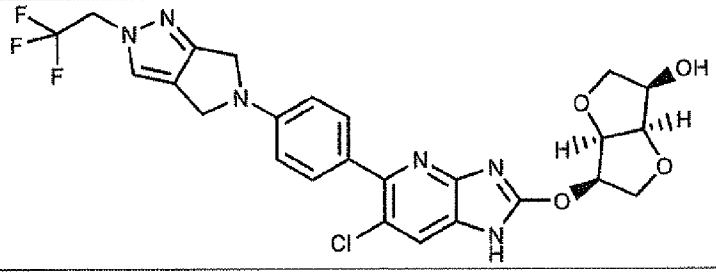
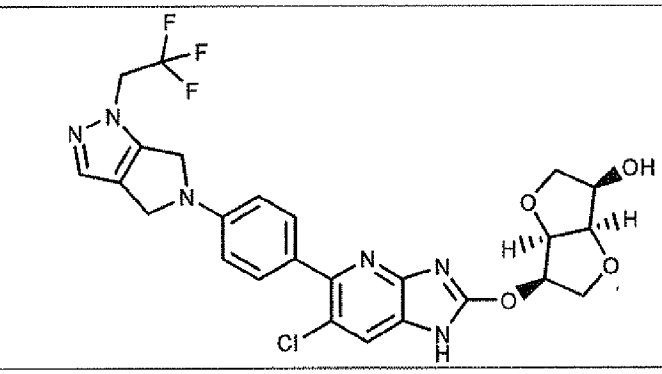
Step A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[2-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of

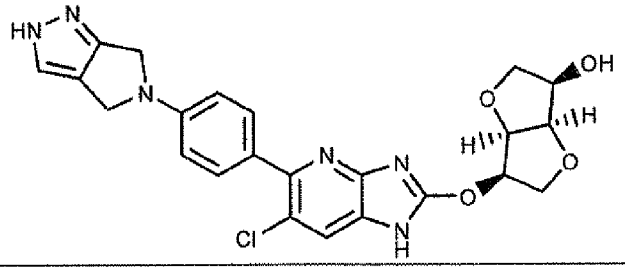
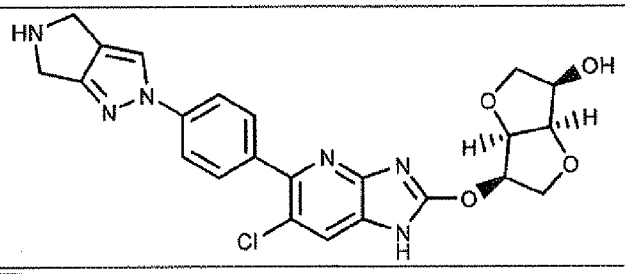
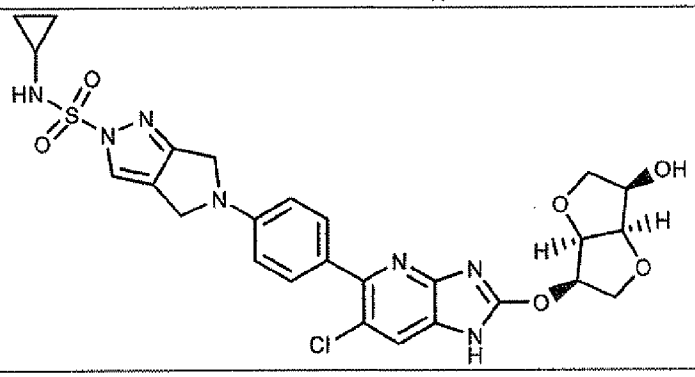
tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (3.8 mg, 0.0041 mmol) and 1-phenyl-2-(di-tert-butylphosphino)-1H-pyrrole (3.0 mg, 0.010 mmol) in dioxane (0.2 mL) was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 30 minutes. A solution of 1-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-2-yl)-2-methyl-propan-2-ol; 2,2,2-trifluoroacetic acid (68.7 mg, 0.233 mmol), 2 M aqueous K_3PO_4 (0.2 mL, 0.4 mmol), and intermediate 7 (72.0 mg, 0.124 mmol) in dioxane (1.2 mL) was added to the above catalysts and the mixture was blanketed with nitrogen and placed in a 110 °C oil bath for 20 hours. The resulting mixture was added to ethyl acetate (30 mL) and water (20 mL), the organic layer was separated, washed with saturated aqueous sodium chloride (1 x 10 mL), dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated to an oil. The residue was dissolved in ethyl acetate and placed onto a preparative silica plate (1 x 1000u) which was developed and the UV active band eluted with ethyl acetate to give an oil upon evaporation. LC-MS: calculated for $C_{33}H_{43}ClN_6O_6Si$ 682.27observed m/e: 683.57 $(M+H)^+$ (Rt 1.25/ 2.0 min).

Step B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[2-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[2-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (48.8 mg, 0.07 mmol), formic acid (1.5 mL), and saturated aqueous $KHSO_4$ (0.2 mL) was stirred at ambient temperature for 40 minutes and then placed in a refrigerator. After 18 hours, the reaction mixture was partitioned between EtOAc (50 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1 mL) and 7 drops of 3 N aqueous NaOH were added over 15 minutes. The mixture was purified by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-80% acetonitrile / water gradient to give the title compound as a light yellow solid following lyophilization. LC-MS: calculated for $C_{27}H_{29}ClN_6O_5$ 552.19 observed m/e: 553.44 $(M+H)^+$ (Rt 1.09 / 2.0 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.59 (m,1H), 4.98 (dd,1H), 4.48 (dd,1H), 4.30 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H) and 1.20 (s, 6H).

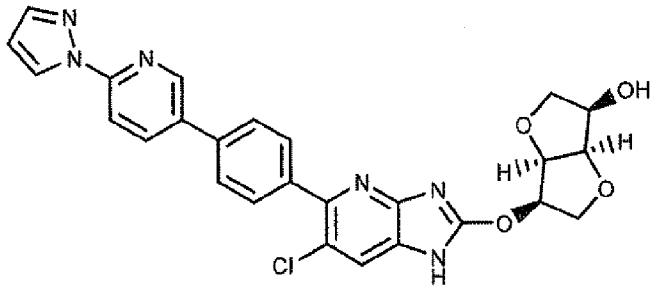
Table 11. The compounds in Table 11 were prepared according to the methods in Example 171, starting from the appropriate starting materials.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectum m/e

172		555.08
173		535.07 mixture of regioisomers
174		562.99
175		563.08

176		481.07
177		480.92
178		585.13

EXAMPLE 179

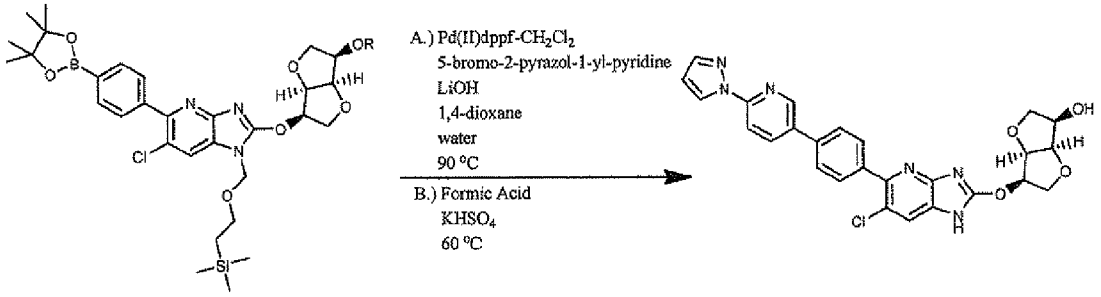


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-(6-pyrazol-1-yl-3-pyridyl)phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Step A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-(6-pyrazol-1-yl-3-pyridyl)phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. 5-bromo-2-pyrazol-1-yl-pyridine (0.879 g, 3.92 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (0.267 g, 0.327 mmol), and LiOH (2.72 mL, 8.17 mmol) were added to a stirred mixture of intermediate 8 (2.06 g, 3.27 mmol) in 1,4-dioxane (9 mL) and water (2.4 mL). The reaction mixture was placed under nitrogen, and then heated to 90 °C. After 4 hours, the reaction mixture was cooled

to room temperature before being partitioned between saturated aqueous ammonium chloride (200 mL) and EtOAc (150 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 150 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a silica gel Biotage™ 40M column and employing a 0-80% EtOAc / hexane gradient afforded the desired product as a light yellow solid. LC-MS: calculated for $C_{32}H_{35}ClN_6O_5Si$ 646.21 observed m/e: 647.53 $(M+H)^+$ (Rt 1.32 / 2 min).

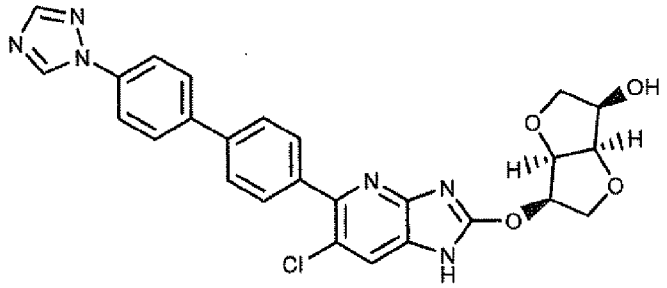
Step B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-(6-pyrazol-1-yl-3-pyridyl)phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of formic acid (6 mL, 156 mmol), saturated aqueous $KHSO_4$ (0.66 mL, 2.58 mmol), and (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-(6-pyrazol-1-yl-3-pyridyl)phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydro-furo[3,2-b]furan-3-ol (1.67 g, 2.58 mmol) was stirred at 60 °C overnight, and then cooled to 0° C in an ice bath. The pH of the reaction mixture was adjusted to pH >11 through the addition of NaOH (6.24 g, 156 mmol) in water (5 mL). THF (10 mL) was added to the reaction mixture, and the reaction was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 30 minutes, the pH of the reaction mixture was adjusted to pH 6 through the addition of concentrated HCl. The biphasic mixture was separated. The organic layer and the resulting white precipitate were concentrated under reduced pressure, redissolved in DMSO, and filtered before being purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), using a 19 x 100 mm Sunfire™ column and eluting with a 10%-90% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 90% acetonitrile / water + 0.05% TFA flush. The desired fractions were combined, and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was washed with MeOH and lyophilized from acetonitrile and water to afford the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516.13 observed m/e: 517.22 $(M+H)^+$ (Rt 1.16 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.8 Hz, 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81-7.83 (m, 6H), 6.84 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.56 (qt, J = 5.5 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 6.0 Hz, 10 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 4.8 Hz, 10.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 7.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.5 Hz, 1H).



The isomannide alcohol was either unprotected (R=H) or TBS protected (R=TBS) during

the coupling reaction used to prepare Example 179, as shown above. The TBS group was observed to substantially deblock during the reaction giving the unprotected alcohol (R=H).

EXAMPLE 180

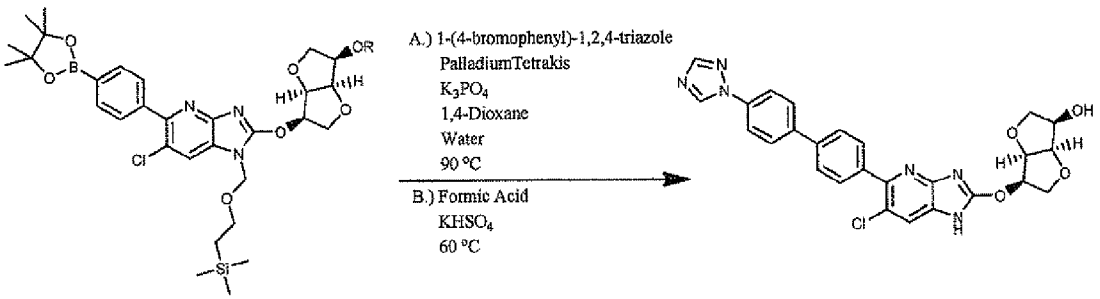


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Step A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. 1-(4-bromophenyl)-1,2,4-triazole (0.557 g, 2.486 mmol), PalladiumTetrakis (0.383 g, 0.331 mmol), and potassium phosphate (1.407 g, 6.63 mmol) were added to a stirred mixture of intermediate 8 (1.044 g, 1.657 mmol) in dioxane (9 mL) and water (2.4 mL). The reaction mixture was placed under nitrogen before being heated to 90 °C. After 4 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, and then partitioned between EtOAc (100 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography of the resulting residue utilizing a silica gel Biotage™ 40M column and employing a 0-100% EtOAc / hexane gradient afforded the desired product as a light yellow solid. LC-MS: calculated for $C_{32}H_{35}ClN_6O_5Si$ 646.21 observed m/e: 647.01 $(M+H)^+$ (Rt 1.26 / 2 min).

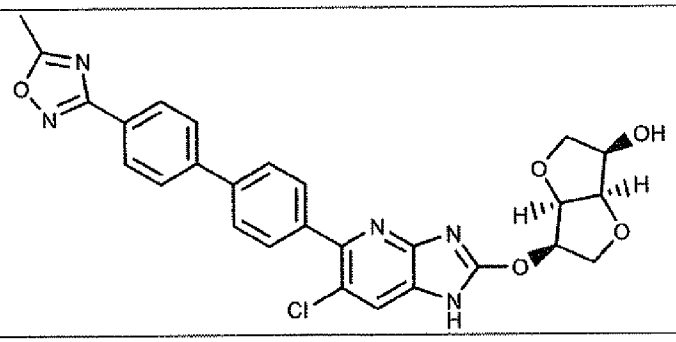
Step B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of formic acid (3 mL, 68.8 mmol), saturated aqueous $KHSO_4$ (0.33 mL, 1.777 mmol), and (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (1.15 g, 1.777 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C overnight, and then cooled to 0 °C in an ice bath. The pH of the reaction mixture was adjusted to pH >11 through the addition of NaOH (2.75 g, 68.8 mmol) in water (5 mL). THF (5 mL) was added to the reaction mixture, and the reaction was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 30 minutes, the pH of the reaction mixture was adjusted to pH 6 through the addition of concentrated HCl. The biphasic mixture was separated. The organic layer and the resulting white precipitate that had formed were concentrated under reduced pressure,

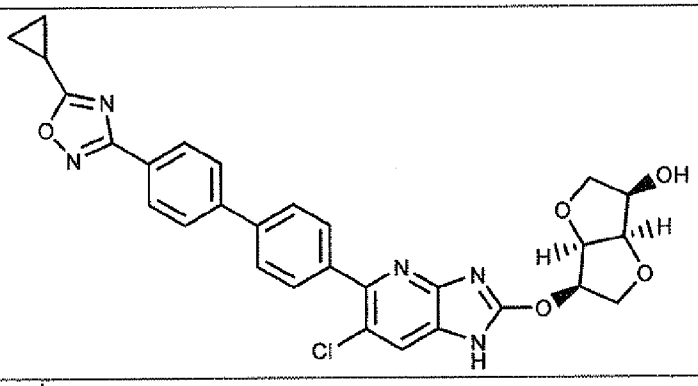
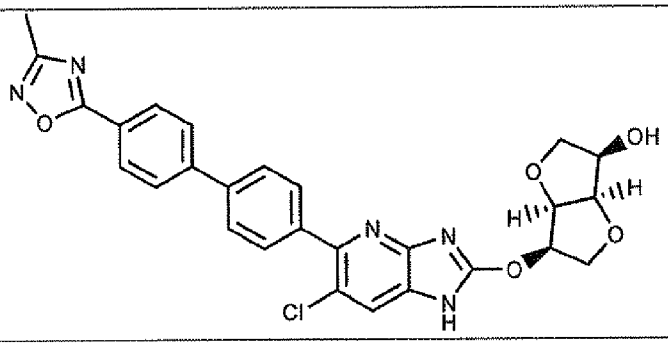
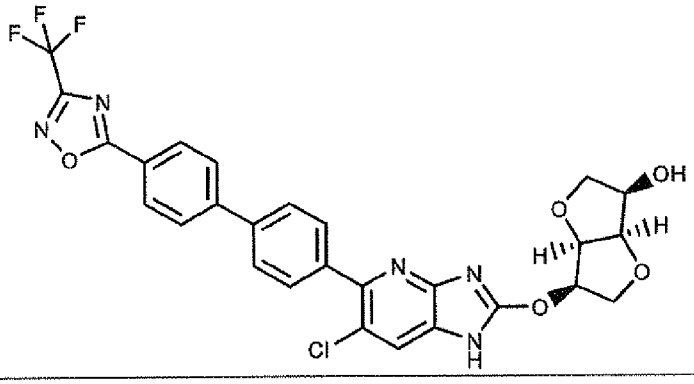
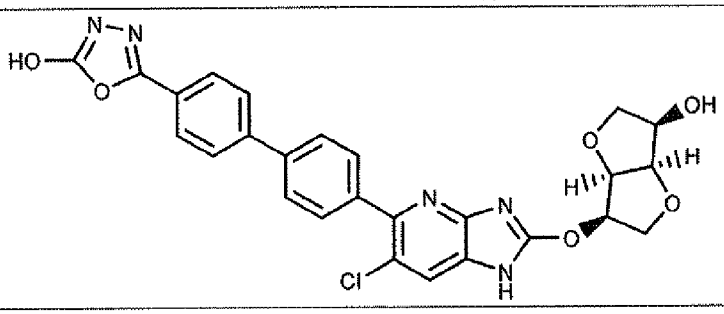
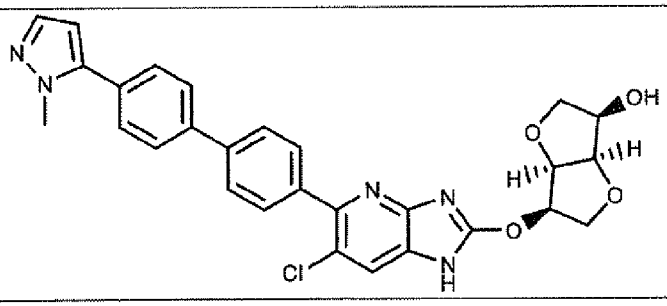
redissolved in DMSO, and filtered before being purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), using a 19 x 100 mm Sunfire™ column and eluting with a 10%-90% acetonitrile / water gradient + 0.05% TFA followed by a 90% acetonitrile / water + 0.05% TFA flush. The desired fractions were combined, and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was washed with MeOH and lyophilized from acetonitrile and water to afford the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516.13 observed m/e: 516.85 $(M+H)^+$ (Rt 1.11 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 9.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82-7.97 (m, 4H), 7.78-7.80 (m, 5H), 5.56 (qt, J = 5.5 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 5.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 7.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.8 Hz, 1H).

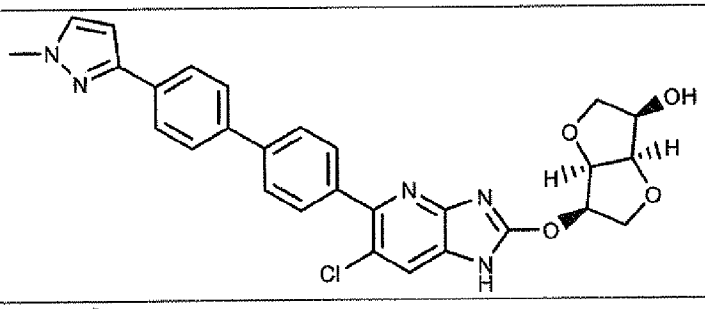
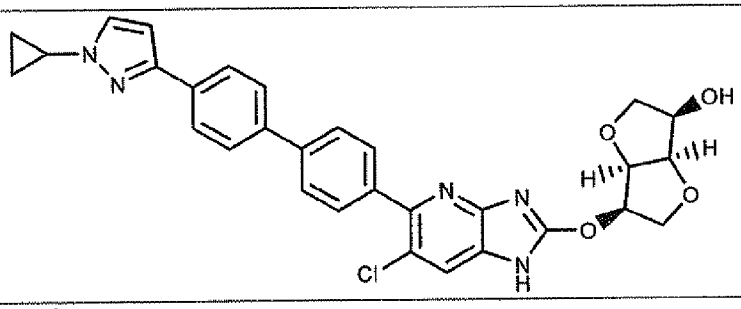
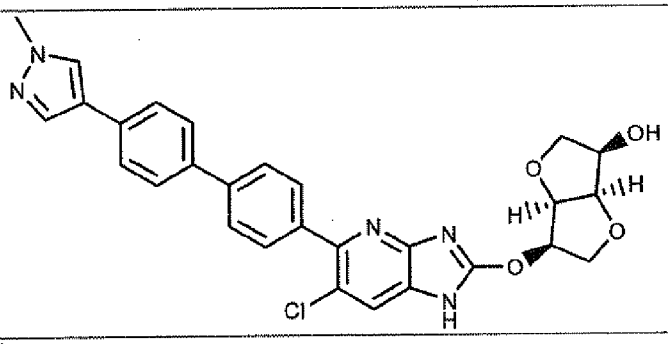
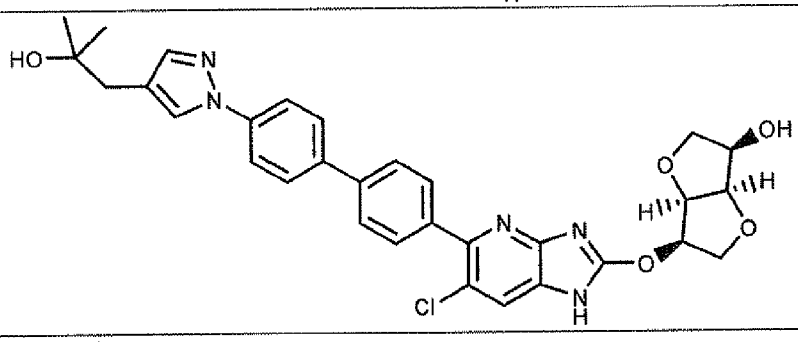
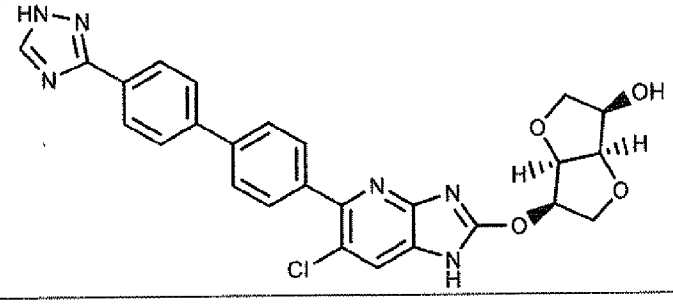


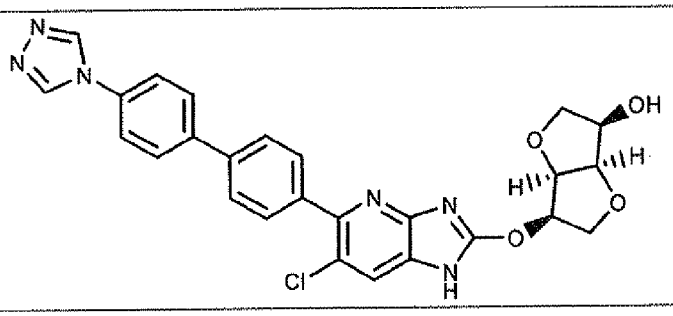
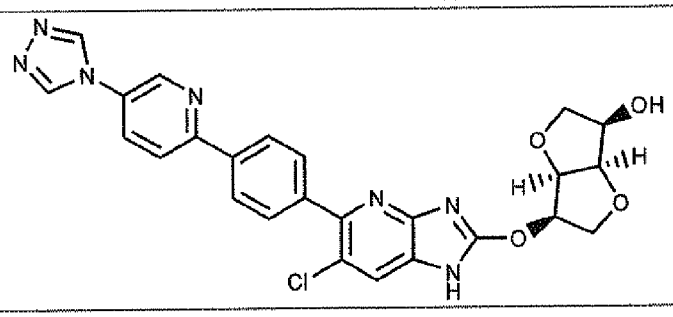
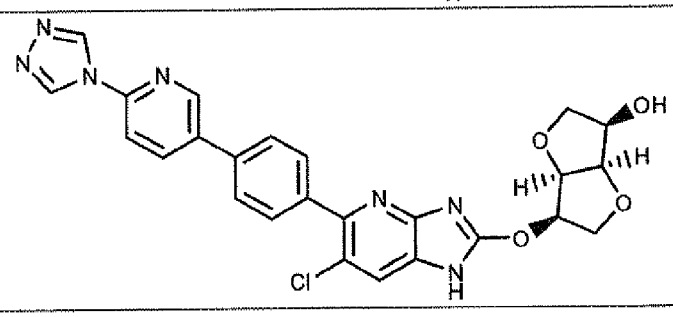
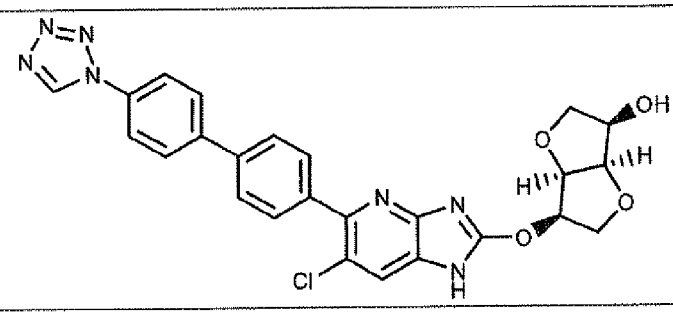
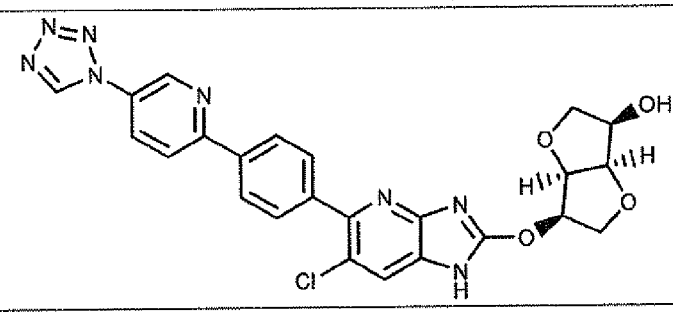
The isomannide alcohol starting material was either unprotected (R=H) or TBS protected (R=TBS) during the coupling reaction used to prepare Example 180, as shown above. The TBS group was observed to substantially deblock during the reaction giving the unprotected alcohol (R = H).

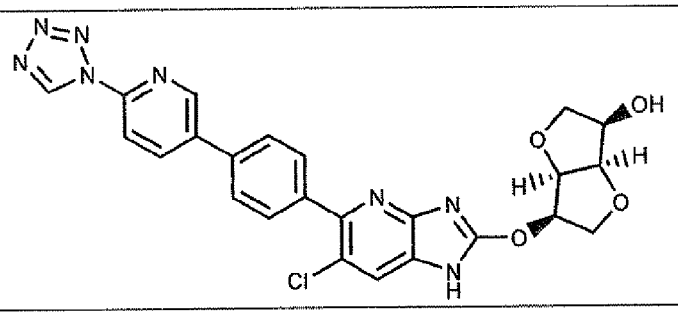
Table 12. The compounds in Table 12 were prepared according to the methods in Examples 179 and 180, starting from the appropriate starting materials.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectum m/e
181		532.28 R=TBS*

182		558.36 R=H*
183		532.29 R=H*
184		586.32 R=H*
185		534.34 R=H*
186		529.97 R=H*

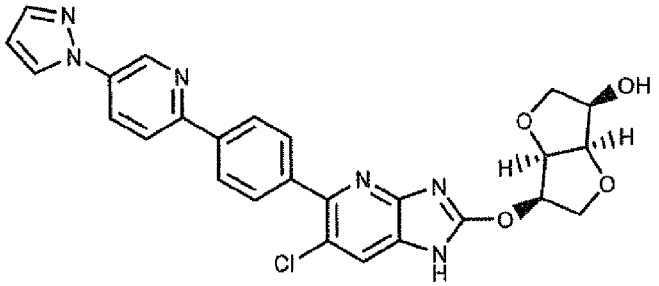
187		529.96 R=H*
188		556.43 R=H*
189		530.29 R=H*
190		587.97 R=H*
191		517.27 R=H*

192		517.34 R=TBS*
193		518.26 R=TBS*
194		518.41 R=H*
195		517.99 R=H*
196		518.98 R=H*

197		519.35 R=H*

*The isomannide alcohol starting material was either unprotected (as -OH) or TBS protected (as -OTBS) during the coupling reaction used to prepare Examples 181-197 in Table 12. The TBS group was observed to substantially deblock during the reaction giving the unprotected alcohol (-OH). The use of TBS protection is noted in the mass spectrum entry of Examples 181-197 in Table 12.

EXAMPLE 198



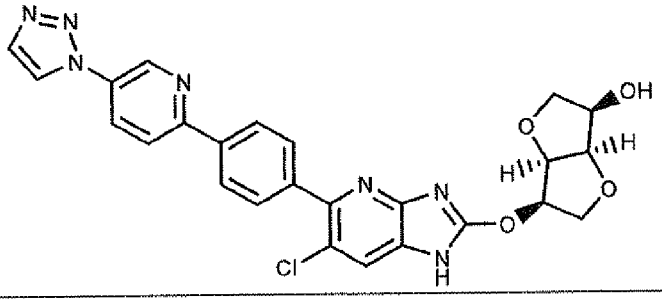
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-(5-pyrazol-1-yl-2-pyridyl)phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

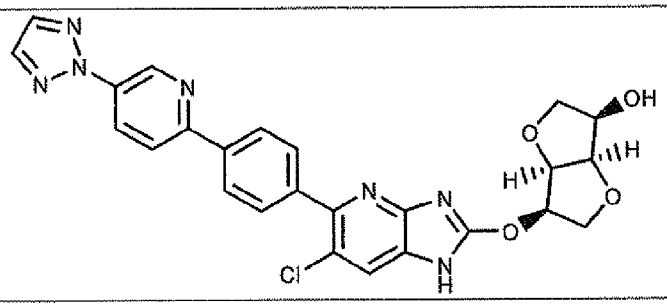
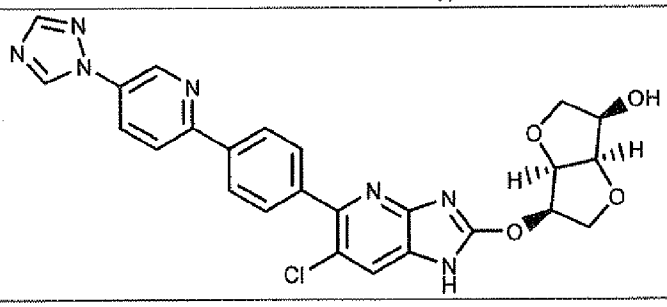
Step A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-(5-pyrazol-1-yl-2-pyridyl)phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of intermediate 9 (81.0 mg, 0.123 mmol), pyrazole (11.2 mg, 0.165 mmol), potassium phosphate (76.1 mg, 0.359 mmol), and copper(I) iodide (5.0 mg, 0.026 mmol) was evacuated and backfilled with nitrogen (3x). Trans-(1R,2R)-N,N'-bismethyl-1,2-cyclohexanediamine (10 µl, 0.063 mmol) and DMF (0.25 mL) were added, and the suspension was heated to 110 °C with stirring. After 24 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, and then filtered through a pad of Celite™, and rinsed with EtOAc (75 mL). The filtrate was washed with water (3 x 30 mL) and brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an amber residue. Preparative thin layer chromatography of the residue using two 500 micron 20 cm x 20 cm silica gel plates, which were developed using 80% EtOAc / Hexanes afforded the desired product as a colorless residue. LC-MS: calculated for $C_{32}H_{35}ClN_6O_5Si$ 646.21 observed m/e: 647.45 $(M+H)^+$ (Rt 1.27 / 2 min).

Step B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-(5-pyrazol-1-yl-2-pyridyl)phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of

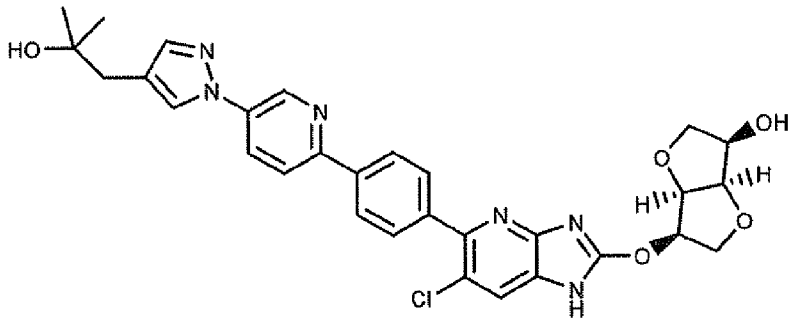
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-(5-pyrazol-1-yl-2-pyridyl)phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (32.7 mg, 0.051 mmol), formic acid (1.0 mL, 26.1 mmol), and saturated aqueous $KHSO_4$ (0.05 mL) was heated to 40 °C with stirring. After 16.5 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, and then cooled to 0 °C in an ice bath. The pH of the reaction mixture was adjusted to pH 14 through the addition of 5 N NaOH (5.8 mL, 29 mmol). THF (2 mL) was added to the reaction mixture, which was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 1.5 hours, the pH of the reaction mixture was adjusted to pH 6 through the addition of 2 N HCl. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (30 mL) and water (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a white residue. Purification of the residue by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-70% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient, followed by a 70% acetonitrile / water + 0.05% TFA flush solid followed by lyophilization from ethanol and benzene afforded the title compound as a white. LC-MS: calculated for $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516.13 observed m/e: 517.35 $(M+H)^+$ (Rt 1.11 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 9.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 2.6 Hz, 8.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.61 (qt, J = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.18 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 6.8 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 8.6, 1H).

Table 13. The compounds in Table 13 were prepared according to the methods in Example 198, starting from the appropriate starting materials.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectum m/e
199		518.36

200		518.36
201		518.32

EXAMPLE 202



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)pyrazol-1-yl]-2-pyridyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Step A 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-3-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetic acid. To a mixture of intermediate 9 (196.6 mg, 0.298 mmol), methyl 2-(1H-pyrazol-4-yl)acetate (87.2 mg, 0.622 mmol), potassium phosphate (191.9 mg, 0.904 mmol), and copper(I) iodide (11.9 mg, 0.062 mmol) in an 8 mL vial was added trans-(1R,2R)-N,N'-bismethyl-1,2-cyclohexanediamine (20.0 µl, 0.127 mmol) and DMF (0.6 mL). The resulting suspension was heated to 110 °C. After 24 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (50 mL) and 2 N HCl (50 mL). The biphasic mixture was filtered and the solids were collected. The biphasic filtrate was partitioned, while the solids were washed with EtOAc (2 x 30 mL). Each of these EtOAc washes was used to extract the aqueous layer. The organic layers were combined, washed with brine (1 x 30 mL),

dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow residue. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and water (20 mL). The biphasic mixture was partitioned and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow residue. The filtered solids were washed with MeOH (30 mL), which was combined with the residue from the workup and evaporated under reduced pressure to give a yellow residue. Purification of the residue by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush afforded the desired compound as a yellow residue. LC-MS: calculated for $C_{34}H_{37}ClN_6O_7Si$ 704.22 observed m/e: 705.32 $(M+H)^+$ (Rt 1.20 / 2 min).

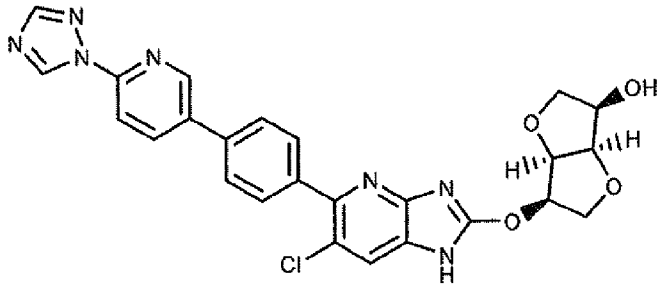
Step B methyl 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-3-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate. TMS-Diazomethane (2 M in hexanes, 0.15 mL, 0.300 mmol) was added to a stirred solution of 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-3-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetic acid (27.3 mg, 0.039 mmol) in MeOH (0.5 mL) and DCM (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature. After 3.5 hours, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure to give the desired compound as a yellow residue. This material was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_{35}H_{39}ClN_6O_7Si$ 718.23 observed m/e: 719.31 $(M+H)^+$ (Rt 1.26 / 2 min).

Step C (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)pyrazol-1-yl]-2-pyridyl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Methylmagnesium bromide (0.2 mL, 0.600 mmol) was added to a stirred solution of methyl 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-3-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate from Step B in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature. After 2.5 hours, the reaction mixture was partitioned between EtOAc (40 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a yellow residue. Purification of the residue by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush afforded the desired compound as a yellow residue. LC-MS: calculated for $C_{36}H_{43}ClN_6O_6Si$ 718.27 observed m/e: 719.52 $(M+H)^+$ (Rt 1.23 / 2 min).

Step D (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)pyrazol-1-yl]-2-

pyridyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A mixture of (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[5-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)pyrazol-1-yl]-2-pyridyl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxy-methyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (10.1 mg, 0.014 mmol), formic acid (1.0 mL, 26.1 mmol), and saturated aqueous $KHSO_4$ (0.05 mL) was heated to 40 °C with stirring. After 16 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being cooled to 0 °C in an ice bath. The pH of the reaction mixture was adjusted to pH 14 through the addition of 5 N NaOH (5.8 mL, 29.0 mmol). THF (2 mL) was added to the reaction mixture, and the reaction was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 30 minutes, the pH of the reaction mixture was adjusted to pH 7 through the addition of 2 N HCl. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (30 mL) and water (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a white residue. This material was dissolved in DMSO / MeOH, and purified by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush. The desired fractions were combined, evaporated under reduced pressure, and lyophilized from ethanol and benzene to afford the title compound as a pale yellow solid. LC-MS: calculated for $C_{30}H_{29}ClN_6O_5$ 588.19 observed m/e: 589.28 $(M+H)^+$ (Rt 1.10 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 9.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.58 (qt, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.4 Hz, 10.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 4.7 Hz, 10.2 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

EXAMPLE 203



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-pyridyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Step A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-pyridyl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. To a mixture of intermediate 10 (89.7 mg, 0.136 mmol), 1,2,4-triazole (11.5 mg,

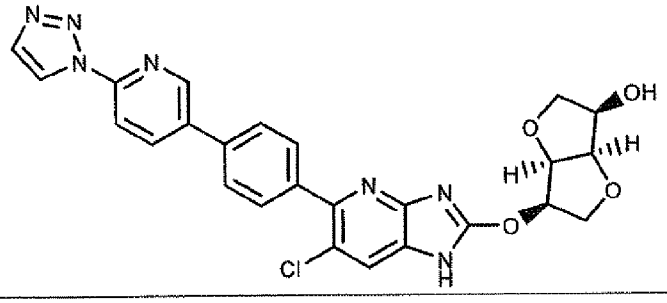
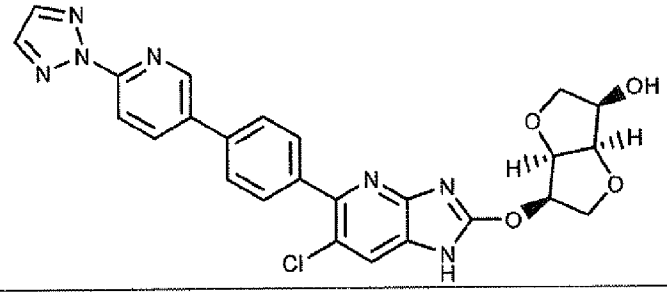
0.167 mmol), copper(I) iodide (5.4 mg, 0.028 mmol), and potassium phosphate (71.8 mg, 0.338 mmol) under nitrogen was added trans-(1R,2R)-N,N'-bismethyl-1,2-cyclohexanediamine (10 µl, 0.063 mmol) and DMF (0.27 mL). The resulting suspension was heated to 110 °C with stirring. After 25 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and then filtered through a pad of Celite™, and rinsed with EtOAc (75 mL). The filtrate was washed with water (3 x 20 mL) and brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a pale yellow residue. The residue was purified by preparative thin layer chromatography using a 500 micron 20 cm x 20 cm silica gel plate, which was developed using 85% EtOAc / Hexanes to give a colorless residue. The residue was further purified by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient, followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush to give the desired compound as a colorless residue. LC-MS: calculated for $C_{31}H_{34}ClN_7O_5Si$ 647.21 observed m/e: 648.45 $(M+H)^+$ (Rt 1.27 / 2 min).

Step B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-pyridyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

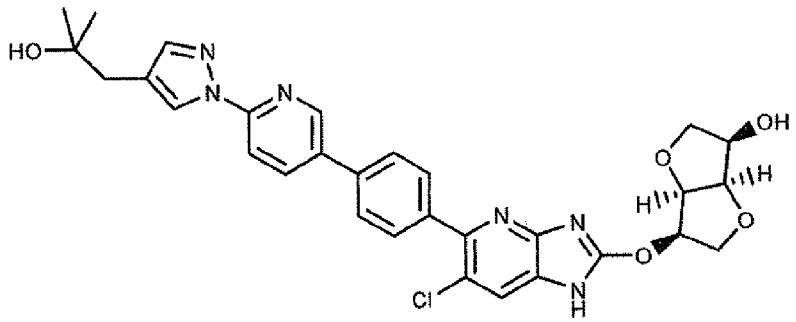
A mixture of (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-chloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-pyridyl]phenyl]-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (29.2 mg, 0.045 mmol), formic acid (1.0 mL, 26.1 mmol), and saturated aqueous $KHSO_4$ (0.05 mL) was heated to 40 °C. After 15 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being cooled to 0 °C in an ice bath. The pH of the reaction mixture was adjusted to pH 14 through the addition of 5 N NaOH (5.8 mL, 29.0 mmol). THF (2 mL) was added to the reaction mixture, and the reaction was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 30 minutes, the pH of the reaction mixture was adjusted to pH 6 through the addition of 2 N HCl. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (40 mL) and water (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a white residue. Purification of the residue by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-80% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient, followed by a 80% acetonitrile / water + 0.05% TFA flush and followed by lyophilization from ethanol and benzene afforded the title compound as an off-white solid. LC-MS: calculated for $C_{25}H_{20}ClN_7O_4$ 517.13 observed m/e: 518.30 $(M+H)^+$ (Rt 1.10 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 9.42 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (m, 4H), 5.59 (qt, J = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 6.8 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 8.7 Hz, 1H).

Table 14. The compounds in Table 14 were prepared according to the methods in Example 203,

starting from the appropriate starting materials.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectum m/e
204		518.36
205		518.36

EXAMPLE 206



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[6-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Step A 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetic acid. To a mixture of methyl 2-(1H-pyrazol-4-yl)acetate (36.9 mg, 0.263 mmol), intermediate 10 (147.3 mg, 0.223 mmol), potassium phosphate (152.9 mg, 0.720 mmol), and copper(I) iodide (8.8 mg, 0.046 mmol) under nitrogen was added trans-(1R,2R)-N,N'-bismethyl-1,2-cyclohexanediamine (15 µl, 0.095 mmol) and DMF (0.45 mL). The resulting suspension was heated to 110 °C with stirring. After 24 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (100 mL) and 2 N HCl (30 mL).

The biphasic mixture was filtered through a pad of Celite™. The solid from the top of the Celite™ pad was dissolved in DMA and combined with the biphasic filtrate. The resulting solid was collected by filtration of the aqueous layer. The organic layer was washed with water (3 x 30 mL) and brine (1 x 30 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a pale yellow residue. The solid collected from the filtration of the aqueous layer and the residue from the organic layer were dissolved in DMSO and MeOH and purified by preparative HPLC Reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush. The desired fractions were combined and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow residue. LC-MS: calculated for $C_{34}H_{37}ClN_6O_7Si$ 704.22 observed m/e: 705.13 $(M+H)^+$ (Rt 1.24 / 2 min).

Step B methyl 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate. TMS-Diazomethane (2 M in hexanes, 0.06 mL, 0.120 mmol) was added to a stirred suspension of the 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetic acid (60.4 mg, 0.086 mmol) in MeOH (1 mL). DCM (0.6 mL) was added to the reaction mixture to give a yellow solution. Additional TMS-Diazomethane (2 M in hexanes, 0.04 mL, 0.080 mmol) was added to the reaction mixture. After 1 hour, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure to give a yellow residue. The residue was purified by preparative thin layer chromatography using two 500 micron 20 cm x 20 cm silica gel plates, which were developed using 75% EtOAc / hexanes to afford the title compound as a colorless residue. LC-MS: calculated for $C_{35}H_{39}ClN_6O_7Si$ 718.23 observed m/e: 719.03 $(M+H)^+$ (Rt 1.29 / 2 min).

Step C 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetic acid. A mixture of methyl 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate (28.5 mg, 0.040 mmol), formic acid (1.0 mL, 26.1 mmol), and saturated aqueous $KHSO_4$ (0.05 mL) was heated to 40 °C with stirring. After 16 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being partitioned between EtOAc (40 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (40 mL). A white precipitate formed during the partition. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined and washed with brine (1 x 20 mL). 2N HCl (20 mL) was added to the brine layer, dissolving the white precipitate. The brine / 2N HCl layer was repartitioned with the combined organic layers. The aqueous layers were combined and the pH was adjusted to ~ pH 3 through the addition of 2 N HCl. The combined aqueous layers were extracted with EtOAc (3 x 20 mL).

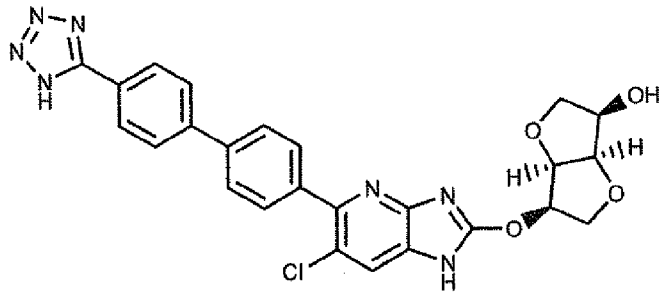
The combined EtOAc extracts were washed with brine (1 x 20 mL) before being combined with the original organic layers. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a mixture of: 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetic acid and methyl 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate as a pale yellow residue. This residue was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_{28}H_{23}ClN_6O_6$ 574.14 observed m/e: 574.90 $(M+H)^+$ (Rt 1.11 / 2 min).

Step D methyl 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate. TMS-Diazomethane (2 M in hexanes, 25 µl, 0.050 mmol) was added to a stirred hazy solution of the mixture of 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetic acid and methyl 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate (23.1 mg) from Step C in MeOH (0.7 mL) and DCM (0.7 mL). Additional MeOH (0.5 mL), DCM (0.7 mL) and TMS-Diazomethane (20 µl, 0.040 mmol) were added to the reaction mixture, and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 50 minutes, additional TMS-Diazomethane (20 µl, 0.040 mmol) was added to the reaction mixture. After 35 minutes, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a white solid, which was used in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_{29}H_{25}ClN_6O_6$ 588.15 observed m/e: 588.95 $(M+H)^+$ (Rt 1.15 / 2 min).

Step E (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[6-[4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Methylmagnesium bromide (0.13 mL, 0.390 mmol) was added dropwise to a stirred solution of methyl 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hydroxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy]-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]phenyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]acetate from Step D in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature. After 1 hour, additional methyl-magnesium bromide (0.05 mL, 0.15 mmol) was added to the reaction mixture. One hour later, the reaction mixture was partitioned between EtOAc (40 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (40 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (1 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a pale yellow residue. Purification by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush and followed

by lyophilization from ethanol and benzene afforded the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for $C_{30}H_{29}ClN_6O_5$ 588.19 observed m/e: 588.95 $(M+H)^+$ (Rt 1.13 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 8.78 (broad s, 1H), 8.50 (broad s, 1H), 8.28 (dd, J = 2.0 Hz, 8.6 Hz, 1H), 8.02 (broad d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 4H), 7.69 (broad s, 1H), 5.58 (qt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 5.6 Hz, 10.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 4.7 Hz, 10.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 6.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

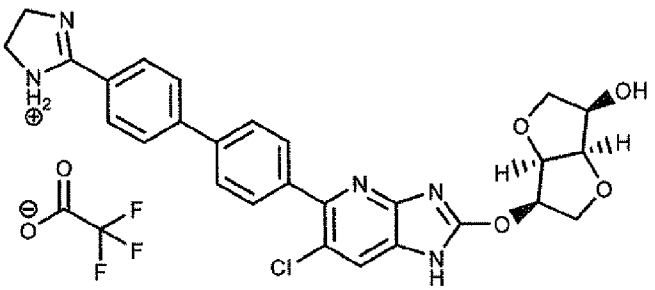
EXAMPLE 207



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

A mixture of intermediate 11 (27.9 mg, 0.059 mmol), azidotrimethyltin (153.5 mg, 0.746 mmol), and toluene (1 mL) was heated to 110 °C with stirring. After 16 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature. The reaction mixture was purified by preparative thin layer chromatography using two 1000 micron 20 cm x 20 cm silica gel plates, which were developed using 90: 9: 1 DCM / MeOH / acetic acid to give a white solid. The product was purified again by preparative thin layer chromatography using a 500 micron 20 cm x 20 cm silica gel plate, which was developed twice using 90 : 9 : 1 DCM / MeOH / acetic acid to give a white solid. This material was further purified by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush. The desired fractions were combined, evaporated under reduced pressure, and lyophilized from ethanol and benzene to give the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for: $C_{25}H_{20}ClN_7O_4$ 517.13 observed m/e: 518.20 $(M+H)^+$ (Rt 1.08 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 4H), 5.56 (qt, J = 5.3 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.7 Hz, 10.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.8 Hz, 10.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 7.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H).

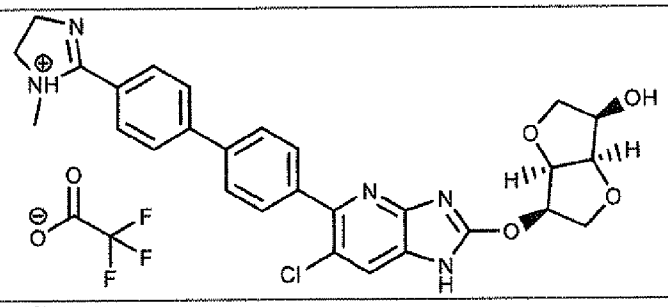
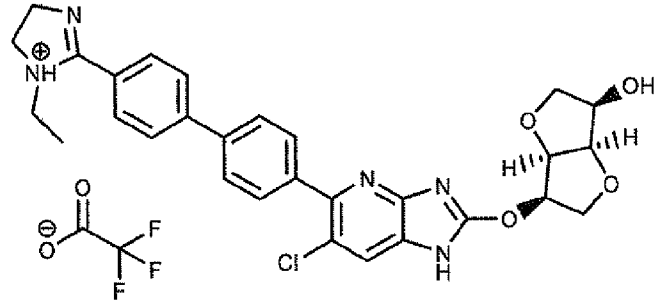
EXAMPLE 208

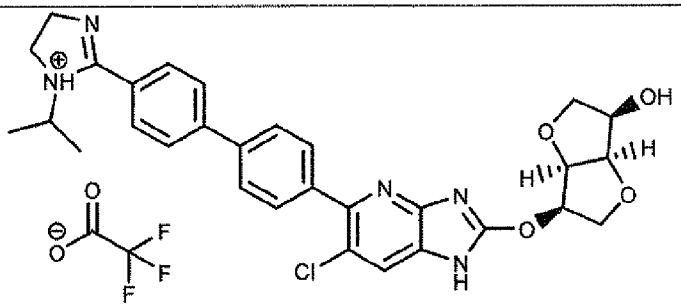
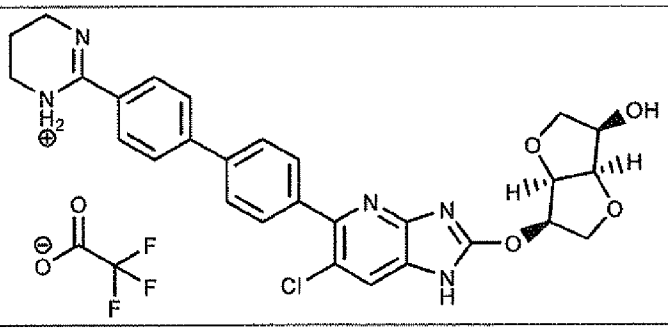


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-chloro-5-[4-[4-(2,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenyl]phenyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy]-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

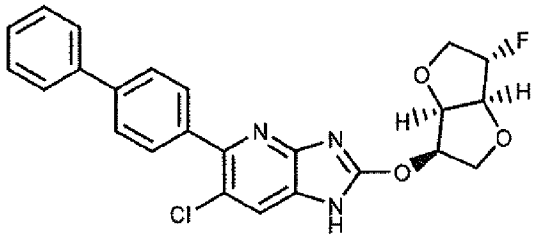
A mixture of intermediate 11 (28.4 mg, 0.060 mmol), ethylenediamine (0.5 mL, 7.46 mmol), and carbon disulfide (6 µl, 0.100 mmol) was heated to 50 °C with stirring. After 18 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being evaporated under reduced pressure to give a yellow solid. Purification of the solid by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush and followed by lyophilization from ethanol and benzene afforded the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for: $C_{27}H_{24}ClN_5O_4$ 517.15 observed m/e: 518.14 $(M+H)^+$ (Rt 0.98 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.96-8.01 (m, 4H), 7.81-7.85 (m, 5H), 5.55 (qt, J = 5.4 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 6H), 3.90 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H).

Table 15. The compounds in Table 15 were prepared according to the methods in Example 208, starting from the appropriate starting materials.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectum m/e
209		532.22
210		546.26

211		560.31
212		532.20

EXAMPLE 213



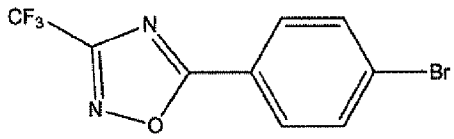
2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-yl]oxy]-6-chloro-5-(4-phenylphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine

Step A 2-[[2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-yl]oxy]-6-chloro-5-(4-phenylphenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane. A stirred solution of the intermediate from Example 159 Step A (85.8 mg, 0.148 mmol) in DCM (1.5 mL) (in a 20 mL plastic vial) was cooled to 0 °C in an ice bath. DAST (0.12 mL, 0.908 mmol) was added to the reaction mixture dropwise. After 10 minutes, the reaction mixture was removed from the ice bath and allowed to warm to room temperature. After 21.5 hours, the reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath prior to the slow addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ (30 mL). The resulting biphasic suspension was extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an amber residue. Flash chromatography of the residue utilizing a 4 g silica RediSep R_f® column and employing a 0-50% EtOAc / hexane gradient with a 50% EtOAc / hexane hold afforded the desired compound as a colorless residue. LC-MS: calculated for: $C_{30}H_{33}ClFN_3O_4Si$ 581.19 observed m/e: 582.21 $(M+H)^+$ (Rt 1.41 / 2 min).

Step B 2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-yl]oxy]-6-

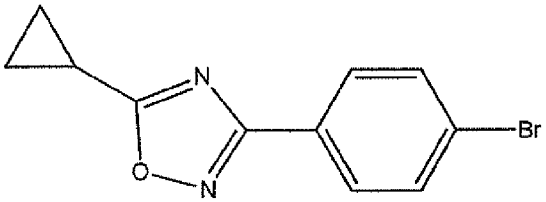
chloro-5-(4-phenylphenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine. A mixture of 2-[[2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-yl]oxy]-6-chloro-5-(4-phenylphenyl)imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silane (23.2 mg, 0.040 mmol), formic acid (1.0 mL, 26.1 mmol), and saturated aqueous $KHSO_4$ (0.05 mL) was heated to 40 °C with stirring. After 4 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being concentrated under reduced pressure. The concentrated reaction mixture was partitioned between EtOAc (20 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give a colorless residue. Purification of the residue by HPLC reverse phase (C-18), using a 30 x 150 mm Sunfire™ column and eluting with a 20%-100% acetonitrile / water + 0.05% TFA gradient followed by a 100% acetonitrile + 0.05% TFA flush and followed by lyophilization from ethanol and benzene afforded the title compound as a white solid. LC-MS: calculated for: $C_{24}H_{19}ClFN_3O_3$ 451.11 observed m/e: 452.14 $(M+H)^+$ (Rt 1.23 / 2 min); ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.86 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 4H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.59 (qt, J = 4.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 2.4 Hz, 50.4 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 5.0 Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 2H), 3.97 (ddd, J = 2.5 Hz, 11.3 Hz, 41.1, 1H).

INTERMEDIATE 13



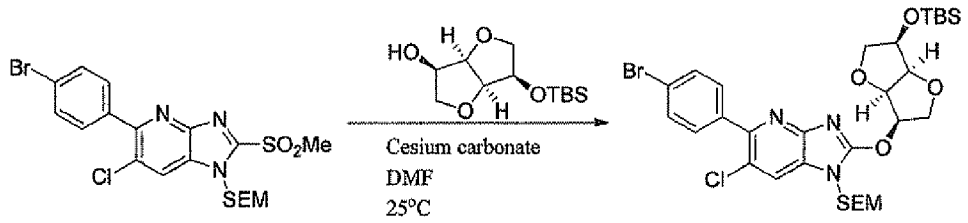
5-(4-bromophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole Carbonyldiimidazole (202 mg, 1.244 mmol) was added to a solution of 4-bromobenzoic acid (208.4 mg, 1.037 mmol) in anhydrous methylene chloride (2 mL). Then 2,2,2-trifluoro-N'-hydroxy-acetamidine (173 mg, 1.348 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was evaporated and the resulting residue was dissolved in toluene (2 mL) and heated in a 100 degree oil bath for 18 hours. The solution was evaporated and the reside was purified on a silica gel Biotage 25S, eluting with EtOAc/isohexane (0-5% EtOAc in hexane) to give the title compound as a light yellow oil. ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 8.08 (d, 2H) and 7.76 (d, 2H).

INTERMEDIATE 14



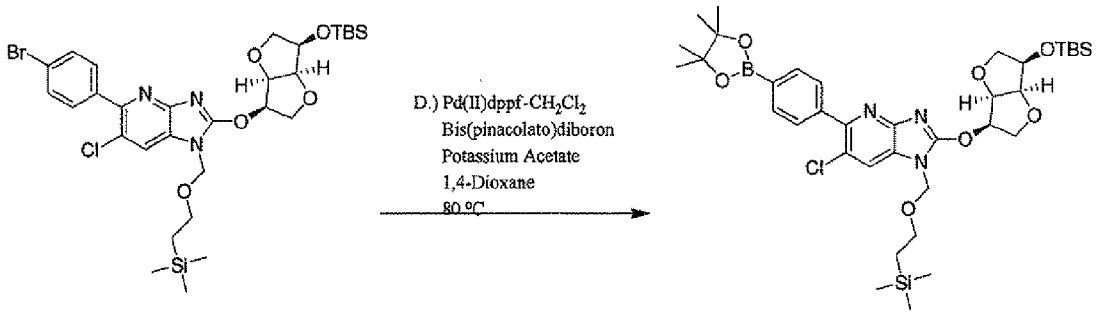
3-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazole Triethylamine (0.204 mL, 1.463 mmol) and cyclopropanecarbonyl chloride (0.089 mL, 0.976 mmol) were added to a stirred mixture of 4-bromo-N'-hydroxy-benzamidine
(104.9 mg, 0.488 mmol) in methylene chloride (2 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was evaporated, dissolved in toluene and re-evaporated. The resulting residue was dissolved in toluene (3 mL) and heated in a 110 °C oil bath for 18 hours. Evaporation and purification of the resulting mixture by preparative TLC gave the title compound. LC-MS: calculated for: $C_{11}H_9BrN_2O$ 263.99 observed m/e: 265.18/ 267.18 $(M+H)^+$ (Rt 1.25 / 2 min).

INTERMEDIATE 15



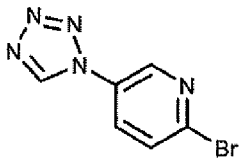
5-(4-bromophenyl)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-hydrofuro[3,2-b]furan-3-yl)oxy)-6-chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine. 5-(4-bromophenyl)-6-chloro-2-(methylsulfonyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (2.00 g, 3.87 mmol) and (3R,3aR,6R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (2.02 g, 7.74 mmol) were placed under nitrogen in anhydrous DMF (15 mL). Then cesium carbonate (3.78 g, 11.61 mmol) was added and the mixture was allowed to stir at room temperature for 2 hours. Then the mixture was poured into water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford a dark oil. The oil was chromatographed using a Biotage 100 g silica gel cartridge eluted with 0-75% ethyl acetate in a 1:1 mixture of dichloromethane/hexane. The desired product fractions were combined and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid. LC-MS: calculated for $C_{30}H_{43}BrClN_3O_5Si_2$ 697.21 observed m/e: 698.17 $(M+H)^+$ (Rt 3.19 / 4 min).

INTERMEDIATE 16



Bis(pinacolato)diboron (1.573 g, 6.20 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (0.337 g, 0.413 mmol) and potassium acetate (1.014 g, 10.33 mmol) were added to a stirred solution of [(3R,3aR,6R,6aS)-3-[5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]oxy-2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]furan-6-yl]oxy-tert-butyl-dimethyl-silane (intermediate 15, 1.44 g, 2.065 mmol) in DMF (15 mL). The mixture was heated in a 80 °C oil bath for 18 hours, and after cooling to room temperature, was diluted with EtOAc (100 mL), filtered through Celite™, and the filter pad was washed with ethyl acetate (100 mL). The combined organic layer was washed with brine (100 mL), dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel Biotage 40M, eluting with EtOAc/isohexane (0-30% EtOAc in hexane) to give the title compound as a light yellow solid. LC-MS: calculated for: $C_{36}H_{55}BClN_3O7Si_2$ 743.34 observed m/e: 744.52 $(M+H)^+$ (Rt 1.53 / 2 min)

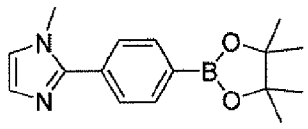
INTERMEDIATE 17



2-bromo-5-(tetrazol-1-yl)pyridine. Sodium azide (241.6 mg, 3.72 mmol) and triethyl orthoformate (1.0 mL, 6.01 mmol) were added to a stirred solution of 5-amino-2-bromopyridine (511.8 mg, 2.96 mmol) in acetic acid (3 mL, 52.4 mmol), and the reaction mixture was heated to 80 °C. After 7 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature before being evaporated under reduced pressure. The resulting red / brown solid was partitioned between EtOAc (50 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with 1 N HCl (2 x 50 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (1 x 50 mL), and brine (1 x 50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure to give an amber solid. Flash chromatography of the solid utilizing an 40 g silica RediSep R_f® column and employing a 0-2% MeOH / DCM gradient with a 2% MeOH / DCM hold afforded the title compound as a light yellow solid. LC-MS: calculated for $C_6H_4BrN_5$

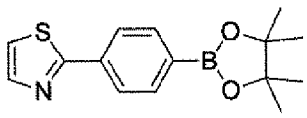
224.97, 226.96 observed m/e: 226.22, 228.21 $(M+H)^+$ (Rt 0.42 / 2 min).

INTERMEDIATE 18



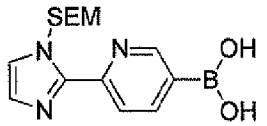
1-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]imidazole. A solution of 2-(4-bromophenyl)-1-methyl-1H-imidazole (71.1 g, 300 mmol, 1 equiv) in DMSO (660 mL), 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (83.8 g, 329.92 mmol, 1.1 equiv), $dppfPdCl_2$ (6.6 g, 9.03 mmol, 0.03 equiv) and KOAc (88.2 g, 900 mmol, 3 equiv) was stirred overnight at 85°C in an oil bath. The reaction mixture was cooled and then quenched by the addition of 1200 mL of water. The resulting solution was extracted with 2 x 500 mL of dichloromethane. The organic layers were combined, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The resulting residue was applied onto a silica gel column and eluted with ethyl acetate/petroleum ether (1:5-1:2) to afford the title compound as a gray powder. LC-MS: calculated for $C_{16}H_{21}BN_2O_2$ 284.17 observed m/e: 285 $(M+H)^+$; ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7.89(2H, d, J=8.0 Hz), 7.65(2H, d, J=8.0 Hz), 7.14(1H, d, J=1.2 Hz), 6.97(1H, d, J=1.2Hz,), 3.76(3H, s), 1.36(12H, s).

INTERMEDIATE 19



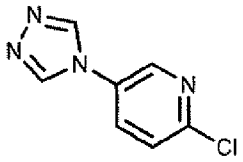
Intermediate 19 may be prepared from 2-(4-bromophenyl)thiazole according to the procedure described in Intermediate 18.

INTERMEDIATE 20



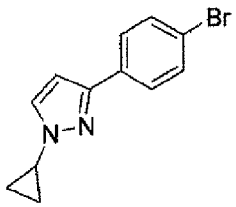
Intermediate 20 may be prepared by reacting [6-(1H-imidazol-2-yl)-3-pyridyl]boronic acid with SEMCl.

INTERMEDIATE 21



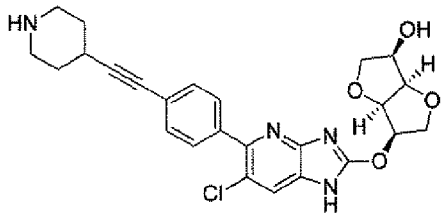
Intermediate 21may be prepared by reacting *N,N'*-bis(dimethylaminomethylene)-hydrazine with 6-chloropyridin-3-amine.

INTERMEDIATE 22



3-(4-bromophenyl)-1-cyclopropyl-pyrazole. A solution of 3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazole (302 g, 1.35 mol), cyclopropylboronic acid (233 g, 2.71 mol), copper(II) acetate (246 g, 1.35 mol), 4-(dimethylamino)pyridine (662 g, 5.42 mol), cesium carbonate (1103 g, 3.39 mol), and 1,4-dioxane (8 L) was stirred at 90 °C for 36 h. The reaction mixture was cooled to room temperature before being filtered through Celite™, which was washed with EtOAc (4 L). The filtrate was acidified to pH 5 with 2 N HCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (12 L). The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified on an ISCO 1500g column eluting with a 0-20% EtOAc/Heptane gradient to afford the title compound. LC-MS: calculated for $C_{12}H_{11}BrN_2$ 262.01, 264.01, observed m/e: 263.04, 265.06 $(M+H)^+$ (Rt 1.19 / 2 min).

EXAMPLE 214



(3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-chloro-5-(4-(piperidin-4-ylethynyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Step A : tert-butyl 4-((4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-hydrofuro[3,2-b]furan-3-yl)oxy)-6-chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl)phenyl)ethynyl)piperidine-1-carboxylate.

5-(4-bromophenyl)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hexa-hydro-furo[3,2-

b]furan-3-yl)oxy)-6-chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazo-[4,5-b]pyridine (intermediate 15, 63 mg, 0.090 mmol), tert-butyl 4-ethynyl-piperidine-1-carboxylate (23 mg, 0.108 mmol), bis(triphenylphospine)palladium(II)dichloride (10 mg, 0.014 mmol), and copper(I) iodide (1.4 mg, 0.007 mmol) were placed under nitrogen in anhydrous triethylamine (0.5 mL). While cooling the mixture in a dry-ice/acetone bath, a hard vacuum was applied and nitrogen was subsequently introduced (3x). The mixture was removed from the ice-bath, sealed with a teflon cap, and heated to 50°C for 24 hours. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through Celite™, and rinsed with ethyl acetate until the filtrate was colorless. The filtrate was then concentrated under reduced pressure to provide an orange oil, which was used directly in the next step without further purification. LC-MS: calculated for $C_{42}H_{61}ClN_4O_7Si_2$ 824.38 observed m/e: 825.45 $(M+H)^+$ (Rt 3.34 / 4 min).

Step B : (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-chloro-5-(4-(piperidin-4-ylethynyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

Unpurified tert-butyl 4-((4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-yl)oxy)-6-chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl)phenyl)ethynyl)piperidine-1-carboxylate (0.090 theoretical mol) from Step A was placed under nitrogen in formic acid (1.0 mL). A saturated aqueous solution of potassium hydrogen sulfate (0.2 mL) was added and the mixture was allowed to stir at 50°C for 4 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. Then the mixture was diluted with methanol (5 mL), cooled to 5°C in an ice bath, and basified to pH 14 using an aqueous solution of 6N NaOH. The mixture was stirred at pH 14 for 10 minutes, then concentrated aqueous HCl was added dropwise until the pH was pH 7. The mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate (40 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 70 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The resultant yellow solid was dissolved in DMSO and chromatographed using a Gilson reverse phase preparatory HPLC eluted with 0-60% acetonitrile in water (0.1% TFA) over 10 minutes. The desired product fractions were combined, frozen at -78°C, and lyophilized to dryness to provide a yellow solid. LC-MS: calculated for $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$ 480.16 observed m/e: 481.14 $(M+H)^+$ (Rt 1.43 / 4 min). ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.80 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.53 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.46 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.27 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J = 9.5, 6.0 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 10.0, 4.9 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 3.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.42 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.17 (2H, m), 1.96 (2H, m)

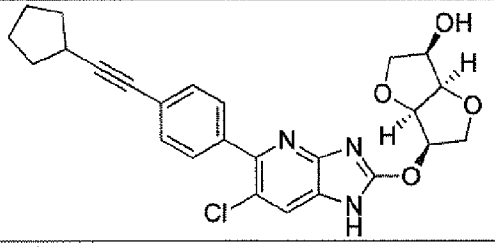
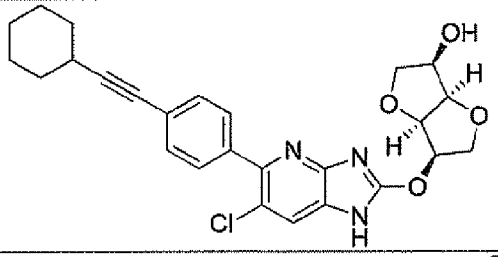
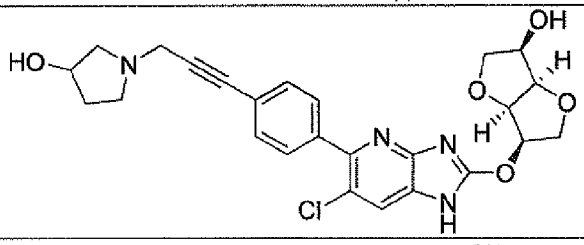
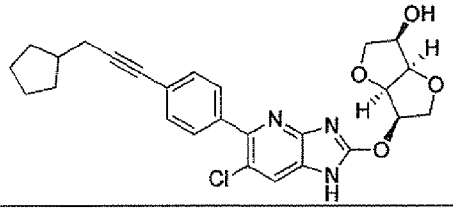
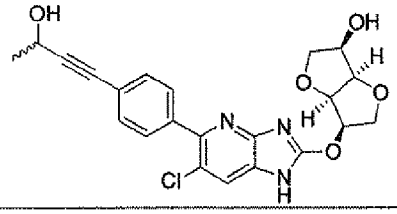
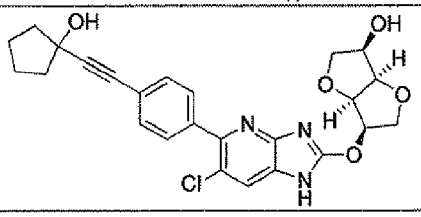
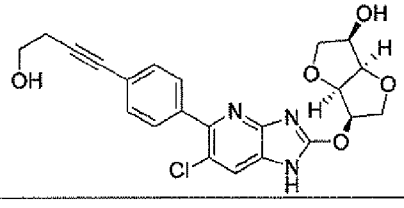
Alternatively, (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-chloro-5-(4-(piperidin-4-ylethynyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol may be prepared according to the following procedure:

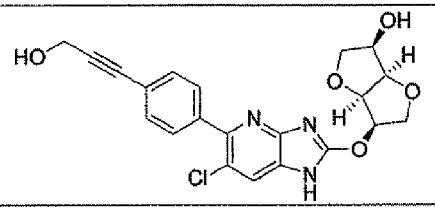
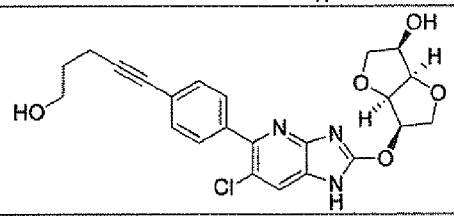
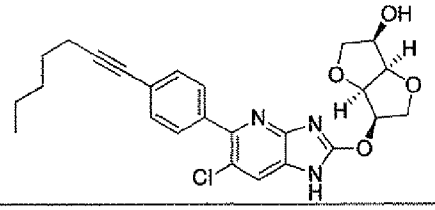
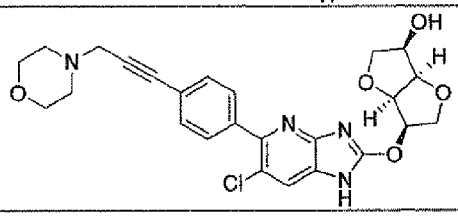
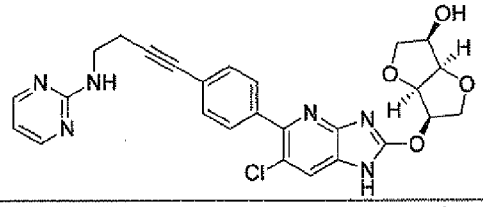
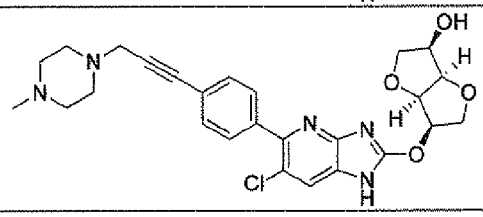
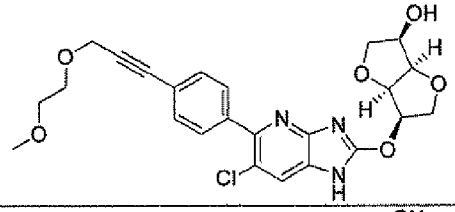
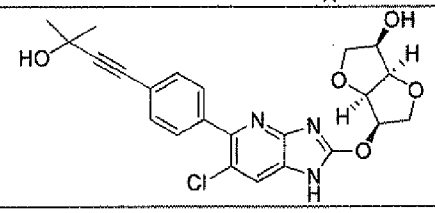
Step A : (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-

yl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol.
(3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (intermediate 7, 527 mg, 0.904 mmol) was placed under nitrogen in formic acid (2.5 mL). A saturated aqueous solution of potassium hydrogen sulfate (0.4 mL) was added and the resulting mixture was allowed to stir at 50°C for 9 hours. The mixture was cooled and added slowly to saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 150 mL) and concentrated under reduced pressure. The resulting white solid was dissolved in methanol (5 mL) and basified with 3N aqueous sodium hydroxide (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, then neutralized with 1N aqueous hydrochloric acid (6 mL). The mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting white solid was chromatographed using a Biotage 25 g silica gel cartridge eluted with 0-5% methanol in dichloromethane over 20 minutes. The product fractions were combined, concentrated under reduced pressure, and dried under high vacuum to obtain a white solid. LC-MS: calculated for $C_{18}H_{15}BrClN_3O_4$ 452.69 observed m/e: 454.02 $(M+H)^+$ (Rt 1.84 / 4 min).

Step B : (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-chloro-5-(4-(piperidin-4-ylethynyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol. 3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromophenyl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-ol (25 mg, 0.055 mmol), 4-ethynylpiperidine (10.5 mg, 0.072 mmol), copper (I) iodide (2.1 mg, 0.011 mmol), chloro(tri-tert-butyl)-2[-(2'amino-1,1'-biphenyl)]palladium (II) (5.7 mg, 0.011 mmol, prepared by a procedure analogous to procedures described in J. AM. CHEM. SOC. 2010, 132, 14073–14075), and cesium carbonate (54.0 mg, 0.166 mmol) were placed under nitrogen in dry, degassed toluene (138 µl) and dimethylacetamide (138 µl). The mixture was stirred at 50°C for 2 hours. The resulting residue was diluted with dimethylformamide (0.7 mL), then filtered through a filter disc (0.45 micron). The material was purified by reverse phase HPLC purification using 0-100% acetonitrile in water over 10 minutes. The desired product fraction was concentrated under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid. LC-MS: calculated for $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$ 480.16 observed m/e: 481.14 $(M+H)^+$ (Rt 1.43 / 4 min). ^1H NMR δ (ppm) (CD_3OD): 7.80 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.53 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.46 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.27 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J = 9.5, 6.0 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 10.0, 4.9 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 3.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.42 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.17 (2H, m), 1.96 (2H, m)

Table 16. The compounds in Table 16 were prepared according to the methods described in Example 214, starting from the appropriate starting materials.

Example Number	Structure	HPLC-mass spectrum m/e
215		466.12
216		480.12
217		497.18
218		480.19
219		442.15
220		482.18
221		442.15

222		428.13
223		456.15
224		468.20
225		497.18
226		519.17
227		510.20
228		486.15
229		455.13

BIOLOGICAL EXAMPLE 1

AMPKSAMSF (in vitro AMPK activation assay)

The recombinant human AMPK complex 1 (containing $\alpha 1\beta 1\gamma 1$) was obtained from baculovirus expression system. Recombinant viruses were generated by cotransfection of AMPK/pBacPak9 clones with Baculogold baculovirus DNA (Pharmingen) in spodoptera frugiperda 21 cells according to the manufacturer's instructions. Each round of virus amplification was performed for 5 days in Grace's medium containing 10% serum. Virus that had been subjected to three rounds of amplification was used for all protein production procedures. To express the AMPK complex, sf21 cells were adapted to serum free medium (SF900 II, Invitrogen) by sequential dilution from serum containing stocks into SF900II medium and maintained in shaker flasks at 90 rpm at 27°C. The recombinant AMPK enzyme complex was produced by triple infection, one recombinant virus for each of the subunits, in sf21 cells under serum free conditions. Cells were infected in log phase, 1 x 10^6 cells/ml, at a multiplicity of infection of ~5. Cells were harvested by centrifugation at 10,000 x g for 15 minutes after 72 hours of infection with viruses. The insect cell pellet from 2 liters of culture was resuspended in 50 ml lysis buffer (20 mM Tris-HCl, 50 mM NaCl, 50 mM NaF, 30 mM Na PPi, 0.25 M sucrose, 10 mM $ZnCl_2$, 2 mM DTT, 0.4 mg/ml digitonin) and subjected to two cycles of freeze-thaw lysis in a dry-ice ethanol bath. Insoluble material was removed by centrifugation at 10,000 x g and the supernatant was fractionated with use of polyethylene glycol (PEG). The protein fraction precipitating between 2.5 and 6% PEG was used for further purification using a Blue-Sepharose step (Zhou et al, J. Clin. Invest. 108, 1167-1174, 2001).

The in vitro AMPK activation assay is performed in a volume of 30 µl in a 384-well plate. Enzyme reactions were assembled in the microtiter plate by adding 15 µl of 2X enzyme in assay buffer (20 mM HEPES, pH 7.3, 5 mM $MgCl_2$, 3mM DTT, 0.01% Brij 35 and CamK Kinase, to activate AMPK) to wells which contained either DMSO or compound. The reaction was initiated with the addition of 15 µl 2X substrate mixture containing 200 µM ATP, and 3.0 µM fluorescently labeled SAMS (5-FAM-HMRSAMSGLHLVKRR-COOH) in assay buffer. After 45-minute incubation at 25°C, the reaction was stopped by the addition of 70 µl stop buffer (100mM HEPES, pH 7.3, 40mM EDTA, 0.015% Brij 35). Phosphorylated 5-FAM SAMS product is assessed using a Caliper EZ Reader LabChip microfluidics reader. Product conversion is determined by calculating the peak heights of the substrate and product and reporting the product/(product + substrate) peak ratio. The 10-point titration data were expressed as % maximum AMP activation. The results were plotted using 4 parameter fit and the

inflection point reflecting 50% of the maximum activation was reported as the EC_{50}. The % maximum AMP activation for selected compounds is provided in the table below.

The compounds of present invention, including the compounds of Examples 1-229, were tested in the in vitro AMPK activation assay using recombinant human AMPK complex 1 (containing $\alpha 1\beta 1\gamma 1$) and found to have greater than 50% maximum AMP activation of human AMPK complex 1 (containing $\alpha 1\beta 1\gamma 1$), and EC_{50} values of less than 10 micromolar. Preferred compounds of the present invention were found to have EC_{50} values of less than 0.1 micromolar in the in vitro AMPK activation assay using recombinant human AMPK complex 1.

Maximum AMP Activation for Selected Compounds

Example No.	% Maximum AMP Activation of human AMPK Complex 1	EC_{50} (nM)
3	681%	1
29	798%	7
30	852%	24
79	661%	5
111	813%	28
130	440%	47
140	668%	38
159	373%	4
163	362%	0.3
171	252%	1
172	249%	2
177	368%	18
178	223%	1
179	292%	0.9
180	350%	0.3
190	374%	1
202	372%	1
207	289%	0.5
214	386%	6

BIOLOGICAL EXAMPLE 2

Phosphoroylation of Acetyl CoA Carboxylase by AMPK activators in db/+ Mice:

To assess the potential for AMPK activators to increase the phosphorylation of Acetyl COA Carboxylase (ACC) in liver and skeletal muscle, db/+ mice were dosed with AMPK activators at either 2 or 7 h prior to evaluation where phosphorylated ACC (p-ACC)/ total ACC levels were compared in the tissues of vehicle and compound treated mice. Briefly, mice were anesthetized using gas anesthesia with 1-4% isoflurane administered to effect via nose cone. Once anesthetized, samples of liver and skeletal muscle (gastrocnemius) are removed, snap frozen in liquid nitrogen, and homogenized. Homogenates are analyzed for protein concentration and equal amounts of protein are assayed for total and phosphorylated ACC (p-ACC) levels using Meso Scale Discovery's Multi-array assay kit. MSD assay plates contain an electrode surface that is coated with streptavidin. Protein sample binds to streptavidin. The primary ACC or p-ACC specific antibody binds to protein and a secondary antibody labeled with MSD SULFO-TAG then binds to the primary antibody. The electrode surface of the MSD plate responds to an electrical stimulus and causes the SULFO-TAG labels bound to ACC and p-ACC to emit a light signal in proportion to the amount of p-ACC or total ACC present. The ratio of p-ACC/ total ACC levels are determined for each sample and the ratio of p-ACC/ total ACC levels for mice treated with AMPK activators is significantly elevated compared to the ratio of those treated with the vehicle control (significant elevations are described as differences where $p < 0.05$).

BIOLOGICAL EXAMPLE 3

Inhibition of Fatty Acid Synthesis (FAS) by AMPK activators in db/+ Mice:

To determine the effect of AMPK activators on Fatty Acid Synthesis (FAS) in the liver, the effect of oral pre-dosing of compounds on the amount of ^3H incorporated into hepatic triglyceride is determined as described by Sakurai T, Miyazawa S, Shindo Y, and T. Hashimoto (Biochim Biophys Acta. 1974 Sep 19; 360 (3):275-88). Briefly, mice (db/+, Jackson Laboratory, Maine) are orally dosed with AMPK activators at time = -8 h. Then at time = -1 h, mice are injected with 0.5 ml of 0.15 M NaCl containing 0.2 mCi of ^3H water per 100 g of body weight. At time 0, mice are sacrificed via cervical dislocation and livers are harvested for FAS analysis. To analyze livers for FAS, samples of liver are heated at 90 °C for 5 hours in a 4 M KOH / 50% ethanol solution. Then the alkaline hydrolysate of liver is extracted with hexane and acidified to a pH <2 with 10 M H_2SO_4. The fatty acids of liver are then extracted from acidified hydrolysate with additional hexane, dried down with a stream of warm air, then re-suspended in scintillation fluid, and counted on a beta counter. The amount of fatty acids synthesized per gram of liver is calculated based on the amount of ^3H incorporated into hepatic triglyceride. The amount of ^3H radiolabelled fatty acids synthesized in mice with treated with an AMPK activator is significantly less than the amount of ^3H radiolabelled fatty acids synthesized in the control mice.

BIOLOGICAL EXAMPLE 4

In vivo study for therapy with an AMPK activator in Mice (Glucose Tolerance Test):

DIO mice are treated simultaneously with an effective dose of an AMPK-activated protein kinase activator.

Materials and Methods: Male C57BL/6NT mice (Taconic, 16-18 weeks old at the beginning of the drug administration) are used. Mice are given water and high fat diet D12492 (Research Diet Inc.) ad libitum. They are kept in an animal room which is maintained at 23 ± 2 C temperature, 55 ± 15 % relative humidity and on a 12-hr light-dark cycle (7:00-19:00) during a quarantine and acclimatization period of 1 week. Animals are then administered vehicle (5ml/kg of 0.5% methylcellulose in distilled water) by oral gavage twice-daily at 9 AM and 5 PM. After 9 days, stable body weight is observed. The following day (day -1), the mice are fasted for 4 hours and tail bled to determine the glucose and insulin levels. Animals are sorted into groups based on plasma glucose, insulin levels and body weight (n=8). The body weight and food in the hopper are recorded on day 0 before compound dosing is initiated. One of the groups is orally administered vehicle while the second group is administered an AMPK-activated protein kinase activator of the present invention at a dose of 30 mg/kg (5 ml/kg) twice-daily for 12 days by gavage. Body weight and food intake are measured every other day. On day 5, the animals are fasted 4 hours for measuring plasma glucose and insulin levels after morning dosing. At day 12, body weight and food intake are measured and animals receive their last morning dose. Mice again are fasted 4 hours, blood is collected at a set time point (t = 0 min), and then challenged with dextrose orally (2 g/kg) Plasma glucose and insulin levels are determined from tail bleeds taken at 20 and 90 minutes after dextrose challenge. The plasma glucose and insulin excursion profile from t = 0 to t = 90 min is used to integrate an area under the curve (AUC) for each treatment. Percent inhibition values for each treatment are generated from the AUC data normalized to the C57BL/6NT mice feed with D7012. Preferred compounds of the present invention significantly reduce day 12 glucose and/or insulin AUC during the Oral Glucose Tolerance Test after an oral dose in the range of 0.1 to 100 mg/kg.

BIOLOGICAL EXAMPLE 5

Acute food intake studies in Diet Induced Obese (DIO) mice: General Procedure

Adult DIO mice are used in these studies. After at least 2 days of acclimation to the vivarium conditions (controlled humidity and temperature, lights on for 12 hours out of 24 hours) food (D12492 (Research Diet Inc.) is removed from rodent cages. An AMPK activator of the present invention or the vehicle is administered orally, intraperitoneally, subcutaneously or intravenously before the return of a known amount of food to cage. The optimal interval between dosing and food presentation is based on the half-life of the compound based on when brain concentrations of the compound is the highest. Food remaining is measured at several

intervals. Food intake is calculated as grams of food eaten per gram of body weight within each time interval and the appetite-suppressant effect of the AMPK activator is compared to the effect of the vehicle. The food intake of mice treated with an AMPK activator is significantly less than the food intake of control mice.

BIOLOGICAL EXAMPLE 6

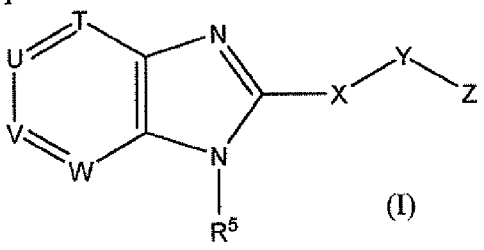
Chronic weight reduction studies in Diet Induced Obese (DIO) mice: General Procedure

Adult DIO mice are used in these studies. Upon or soon after weaning, rats or mice are made obese due to exclusive access to diets containing fat and sucrose in higher proportions than in the control diet. The diet used to induce obesity is Research Diets D12451 chow (45% fat). The rodents ingest chow until they are significantly heavier and have a higher proportion of body fat than control diet rats, often 9 weeks. The rodents receive injections (1 to 4 per day) or continuous infusions of an AMPK activator of the present invention or the vehicle either orally, intraperitoneally, subcutaneously or intravenously. Food intake and body weights are measured daily or more frequently. Food intake is calculated as grams of food eaten per gram of body weight within each time interval and the appetite-suppressant and weight loss effect of the AMPK activator of the present invention is compared to the effect of the vehicle. The weight loss of mice treated with an AMPK activator is significantly greater than the weight loss of control mice.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the particular dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for any of the indications for the compounds of the invention indicated above. Likewise, the specific pharmacological responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

T is selected from the group consisting of: CR^3, N and N-oxide;

U is selected from the group consisting of: CR^1, N and N-oxide;

V is selected from the group consisting of: CR^2, N and N-oxide;

W is selected from the group consisting of: CR^4, N and N-oxide,

provided that at least one of T, U, V and W is N or N-oxide;

X is absent or selected from:

(1) $-CH_2-$,
(2) -CHF-,
(3) $-CF_2-$,
(4) -S-,
(5) -O-,
(6) $-O-CH_2-$,
(7) -NH-,
(8) -C(O)-,
(9) -NHC(O)-,
(10) -C(O)NH-,
(11) $-NHSO_2-$,
(12) $-SO_2NH-$, and
(13) $-CO_2-$,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: hydroxy, halogen, NH_2, C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl, and wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected

from: C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl;

Y is selected from:

(1) C_{3-10}cycloalkyl,
(2) C_{3-10}cycloalkenyl,
(3) C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(4) C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(5) aryl, and
(6) heteroaryl,

wherein cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) oxo,
(2) –CN,
(3) $-CF_3$,
(4) –C_{1-6}alkyl,
(5) –$(CH_2)_t$-halogen,
(6) –$(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl,
(7) –$(CH_2)_nCO_2H$,
(8) –$(CH_2)_nOCOH$,
(9) –$(CH_2)_nCO_2R^i$,
(10) –$(CH_2)_nOCOR^i$,
(11) –$(CH_2)_nOH$,
(12) –$(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$,
(13) –$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(14) –$(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(15) –$(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$alkyl,
(16) –$(CH_2)_nNHSO_2R^i$,
(17) –$(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,
(18) –$(CH_2)_nSO_2NHR^g$,
(19) –$(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$,
(20) –$(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$,
(21) –$(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$,
(22) –$(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$,
(23) –$(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$,
(24) –$(CH_2)_nC_{3-10}$cycloalkyl-CO_2R^e,

(25) heteroaryl,
(26) –C_{2-10}cycloheteroalkenyl, and
(27) –C_{2-10}cycloheteroalkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and -NH_2, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

each R^1 and R^2 is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) CN,
(4) CF_3,
(5) -C_{1-6}alkyl,
(6) -C_{2-6}alkenyl,
(7) -C_{2-6}alkynyl,
(8) -$(CH_2)_pC_{3-10}$cycloalkyl,
(9) -$(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-aryl,
(10) -$(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-heteroaryl,
(11) -$(CH_2)_pC_{4-10}$cycloalkenyl,
(12) -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-aryl,
(13) -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-heteroaryl,
(14) -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkyl,
(15) -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkenyl,
(16) -$(CH_2)_p$aryl,
(17) -$(CH_2)_p$aryl-C_{1-8}alkyl,
(18) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkenyl,
(19) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl,
(20) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(21) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(22) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(23) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(24) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-aryl,
(25) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-8}alkynyl-heteroaryl,
(26) -$(CH_2)_p$aryl-C_{3-7}cycloalkyl,
(27) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(28) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,

(29) -$(CH_2)_p$aryl-aryl,
(30) -$(CH_2)_p$aryl-heteroaryl,
(31) -$(CH_2)_p$heteroaryl,
(32) -C_{2-6}alkenyl-alkyl,
(33) -C_{2-6}alkenyl-aryl,
(34) -C_{2-6}alkenyl-heteroaryl,
(35) -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(36) -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(37) -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(38) -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl,
(39) -C_{2-6} alkynyl-$(CH_2)_{1-3}$-O-aryl,
(40) -C_{2-6}alkynyl-alkyl,
(41) -C_{2-6}alkynyl-aryl,
(42) -C_{2-6}alkynyl-heteroaryl,
(43) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(44) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(45) -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(46) -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl, and
(47) –C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$phenyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a,

provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, -CN, -CF_3, -C_{1-6}alkyl, –C_{2-6}alkenyl and–C_{2-6}alkynyl;

R^3 and R^4 are each independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) –C_{1-6}alkyl,
(4) –C_{2-6}alkenyl,
(5) –C_{2-6}alkynyl,
(6) –C_{3-10}cycloalkyl,
(7) –C_{3-10}cycloalkenyl,
(8) aryl,
(9) heteroaryl,

(10) –CN,
(11) $-CF_3$,
(12) –OH,
(13) $-OC_{1-6}alkyl$,
(14) $-NH_2$,
(15) $-NHC_{1-6}alkyl$,
(16) $-N(C_{1-6}alkyl)_2$,
(17) $-SC_{1-6}alkyl$,
(18) $-SOC_{1-6}alkyl$,
(19) $-SO_2C_{1-6}alkyl$,
(20) $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$,
(21) $-NHC(O)C_{1-6}alkyl$,
(22) $-SO_2NHC_{1-6}alkyl$, and
(23) $-C(O)NHC_{1-6}alkyl$;

R^5 is selected from:
(1) hydrogen,
(2) $-C_{1-6}alkyl$,
(3) $-CH_2CO_2H$, and
(4) $-CH_2CO_2C_{1-6}alkyl$;

each R^a is independently selected from the group consisting of:
(1) $-(CH_2)_m$-halogen,
(2) oxo,
(3) $-(CH_2)_mOH$,
(4) $-(CH_2)_mN(R^i)_2$,
(5) $-(CH_2)_mNO_2$,
(6) $-(CH_2)_mCN$,
(7) $-C_{1-6}alkyl$,
(8) $-(CH_2)_mCF_3$,
(9) $-(CH_2)_mOCF_3$,
(10) $-O-(CH_2)_m-OC_{1-6}$ alkyl,
(11) $-(CH_2)_mC(O)N(R^i)_2$,
(12) $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^i)_2$,
(13) $-(CH_2)_mOC_{1-6}alkyl$,
(14) $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{3-7}cycloalkyl$,
(15) $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m-C_{2-7}cycloheteroalkyl$,

(16) -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-aryl,
(17) -$(CH_2)_mO$-$(CH_2)_m$-heteroaryl,
(18) -$(CH_2)_mSC_{1-6}$alkyl,
(19) -$(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$alkyl,
(20) -$(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$alkyl,
(21) -$(CH_2)_mSO_2C_{3-7}$cycloalkyl,
(22) -$(CH_2)_mSO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(23) -$(CH_2)_mSO_2$-aryl,
(24) -$(CH_2)_mSO_2$-heteroaryl,
(25) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{1-6}$alkyl,
(26) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl,
(27) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(28) -$(CH_2)_mSO_2NH$-aryl,
(29) -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroaryl,
(30) -$(CH_2)_mNHSO_2$-C_{1-6}alkyl,
(31) -$(CH_2)_mNHSO_2$-C_{3-7}cycloalkyl,
(32) -$(CH_2)_mNHSO_2$-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(33) -$(CH_2)_mNHSO_2$-aryl,
(34) -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroaryl,
(35) -$(CH_2)_mN(R^j)$-C_{1-6}alkyl,
(36) -$(CH_2)_mN(R^j)$--C_{3-7}cycloalkyl,
(37) -$(CH_2)_mN(R^j)$-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(38) -$(CH_2)_mN(R^j)$-C_{2-7}cycloheteroalkenyl,
(39) -$(CH_2)_mN(R^j)$-aryl,
(40) -$(CH_2)_mN(R^j)$-heteroaryl,
(41) -$(CH_2)_mC(O)R^f$,
(42) -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(43) -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$,
(44) -$(CH_2)_mCO_2H$,
(45) -$(CH_2)_mOCOH$,
(46) -$(CH_2)_mCO_2R^f$,
(47) -$(CH_2)_mOCOR^f$,
(48) -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkyl,
(49) -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkenyl,
(50) -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkyl,
(51) -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkenyl,
(52) -$(CH_2)_m$aryl, and

(53) -$(CH_2)_m$heteroaryl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl (CH_3,) , -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl;

each R^b is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) -C_{1-6}alkyl,
(3) –C_{3-6}cycloalkyl,
(4) –C_{3-6}cycloalkenyl,
(5) –C_{2-6}cycloheteroalkyl,
(6) –C_{2-6}cycloheteroalkenyl,
(7) aryl,
(8) heteroaryl,
(9) -(CH_2)t-halogen,
(10) -(CH_2)s-OH,
(11) –NO_2,
(12) -NH_2,
(13) -NH(C_{1-6}alkyl),
(14) -N(C_{1-6}alkyl)$_2$,
(15) -OC_{1-6}alkyl,
(16) -(CH_2)qCO_2H,
(17) -(CH_2)qCO_2C_{1-6}alkyl,
(18) –CF_3,
(19) -CN,
(20) -SO_2C_{1-6}alkyl, and
(21) -(CH_2)sCON(R^e)$_2$,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens;

each R^c is independently selected from:

(1) halogen,
(2) oxo,
(3) -$(CH_2)_rOH$,
(4) -$(CH_2)_rN(R^e)_2$,
(5) -$(CH_2)_rCN$,
(6) -C_{1-6}alkyl,
(7) -CF_3,
(8) -C_{1-6}alkyl-OH,
(9) -OCH_2OC_{1-6}alkyl,
(10) -$(CH_2)_rOC_{1-6}$alkyl,
(11) -OCH_2aryl,
(12) -$(CH_2)_rSC_{1-6}$alkyl,
(13) –$(CH_2)_rC(O)R^f$,
(14) –$(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$,
(15) -$(CH_2)_rCO_2H$,
(16) -$(CH_2)_rCO_2R^f$,
(17) -$(CH_2)_rC_{3-7}$cycloalkyl,
(18) -$(CH_2)_rC_{2-6}$cycloheteroalkyl,
(19) -$(CH_2)_r$aryl, and
(20) -$(CH_2)_r$heteroaryl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl and heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, -$N(R^h)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl and heteroaryl;

each R^e, R^g and R^h is independently selected from:
(1) hydrogen,
(2) –C_{1-6}alkyl, and
(3) –O-C_{1-6}alkyl,

wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, -$NH(C_{1-6}$alkyl), and -$N(C_{1-6}$alkyl$)_2$;

each R^j is independently selected from:
(1) hydrogen,
(2) C_{1-6}alkyl,

(3) C_{3-6}cycloalkyl,

(4) $-C(O)R^i$, and

(5) $-SO_2R^i$,

wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$;

each R^f and R^i is independently selected from:

(1) C_{1-6}alkyl,

(2) C_{4-7}cycloalkyl,

(3) C_{4-7}cycloalkenyl,

(4) C_{3-7}cycloheteroalkyl,

(5) C_{3-7}cycloheteroalkenyl,

(6) aryl, and

(7) heteroaryl,

wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl, and heteroaryl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;
m is 0, 1, 2, 3 or 4;
p is 0, 1, 2, or 3;
q is 0, 1, 2, 3 or 4;
r is 0, 1 or 2;
s is 0, 1, 2, 3 or 4; and
t is 0, 1, 2, 3 or 4.

2. The compound according to Claim 1 wherein:

T is selected from the group consisting of: CR^3, N and N-oxide;

U is selected from the group consisting of: CR^1, N and N-oxide;

V is selected from the group consisting of: CR^2, N and N-oxide;

W is selected from the group consisting of: CR^4, N and N-oxide,

provided that at least one of T, U, V and W is N or N-oxide;

X is absent or selected from:

(1) -CH_2-,
(2) -CHF-,
(3) -CF_2-,
(4) -S-,
(5) -O-,
(6) –O-CH_2-,
(7) -NH-,
(8) -C(O)-,
(9) -NHC(O)-,
(10) -C(O)NH-,
(11) -$NHSO_2$-,
(12) -SO_2NH-, and
(13) -CO_2-,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: hydroxy, halogen, NH_2, C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl, and wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from: C_{1-6}alkyl, CO_2H, CO_2C_{1-6}alkyl, COC_{1-6}alkyl, phenyl and -CH_2phenyl;

Y is selected from:

(1) C_{3-10}cycloalkyl,
(2) C_{3-10}cycloalkenyl,
(3) C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(4) C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(5) aryl, and
(6) heteroaryl,

wherein cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) oxo,
(2) –CN,
(3) –CF_3,
(4) –C_{1-6}alkyl,
(5) –$(CH_2)_t$-halogen,

(6) $-(CH_2)_nCOC_{1-6}$alkyl,
(7) $-(CH_2)_nCO_2H$,
(8) $-(CH_2)_nOCOH$,
(9) $-(CH_2)_nCO_2R^i$,
(10) $-(CH_2)_nOCOR^i$,
(11) $-(CH_2)_nOH$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$,
(13) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(14) $-(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(15) $-(CH_2)_nNHC(O)C_{1-6}$alkyl,
(16) $-(CH_2)_nNHSO_2R^i$,
(17) $-(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,
(18) $-(CH_2)_nSO_2NHR^g$,
(19) $-(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$,
(20) $-(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$,
(21) $-(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$,
(22) $-(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$,
(23) $-(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$,
(24) $-(CH_2)_nC_{3-10}$cycloalkyl-CO_2R^e,
(25) heteroaryl,
(26) $-C_{2-10}$cycloheteroalkenyl, and
(27) $-C_{2-10}$cycloheteroalkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, wherein each NH is unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from R^c, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

each R^1 and R^2 is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) CN,
(4) CF_3,
(5) $-C_{1-6}$alkyl,
(6) $-C_{2-6}$alkenyl,
(7) $-C_{2-6}$alkynyl,
(8) $-(CH_2)_pC_{3-10}$cycloalkyl,
(9) $-(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-aryl,

(10) -$(CH_2)_pC_{3-7}$cycloalkyl-heteroaryl,
(11) -$(CH_2)_pC_{4-10}$cycloalkenyl,
(12) -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-aryl,
(13) -$(CH_2)_pC_{4-7}$cycloalkenyl-heteroaryl,
(14) -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkyl,
(15) -$(CH_2)_pC_{2-10}$cycloheteroalkenyl,
(16) -$(CH_2)_p$aryl,
(17) -$(CH_2)_p$aryl-C_{3-7}cycloalkyl,
(18) -$(CH_2)_p$aryl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(19) -$(CH_2)_p$aryl-aryl,
(20) -$(CH_2)_p$aryl-heteroaryl,
(21) -$(CH_2)_p$heteroaryl,
(22) -C_{2-6}alkenyl-alkyl,
(23) -C_{2-6}alkenyl-aryl,
(24) -C_{2-6}alkenyl-heteroaryl,
(25) -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(26) -C_{2-6}alkenyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(27) -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(28) -C_{2-6}alkenyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl,
(29) -C_{2-6} alkynyl-$(CH_2)_{1-3}$-O-aryl,
(30) -C_{2-6}alkynyl-alkyl,
(31) -C_{2-6}alkynyl-aryl,
(32) -C_{2-6}alkynyl-heteroaryl,
(33) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(34) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-7}cycloalkenyl,
(35) -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(36) -C_{2-6}alkynyl-C_{2-7}cycloheteroalkenyl, and
(37) –C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$phenyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, wherein each alkyl, alkenyl and alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a,

provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, -CN, -CF_3, -C_{1-6}alkyl, –C_{2-6}alkenyl and–C_{2-6}alkynyl;

R^3 and R^4 are each independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) halogen,
(3) $-C_{1-6}$alkyl,
(4) $-C_{2-6}$alkenyl,
(5) $-C_{2-6}$alkynyl,
(6) $-C_{3-10}$cycloalkyl,
(7) $-C_{3-10}$cycloalkenyl,
(8) aryl,
(9) heteroaryl,
(10) –CN,
(11) $-CF_3$,
(12) –OH,
(13) $-OC_{1-6}$alkyl,
(14) $-NH_2$,
(15) $-NHC_{1-6}$alkyl,
(16) $-N(C_{1-6}alkyl)_2$,
(17) $-SC_{1-6}$alkyl,
(18) $-SOC_{1-6}$alkyl,
(19) $-SO_2C_{1-6}$alkyl,
(20) $-NHSO_2C_{1-6}$alkyl,
(21) $-NHC(O)C_{1-6}$alkyl,
(22) $-SO_2NHC_{1-6}$alkyl, and
(23) $-C(O)NHC_{1-6}$alkyl;

R^5 is selected from:

(1) hydrogen,
(2) $-C_{1-6}$alkyl,
(3) $-CH_2CO_2H$, and
(4) $-CH_2CO_2C_{1-6}$alkyl;

each R^a is independently selected from the group consisting of:

(1) halogen,
(2) oxo,
(3) $-(CH_2)_mOH$,
(4) $-(CH_2)_mN(R^i)_2$,

(5) -$(CH_2)_mNO_2$,
(6) -$(CH_2)_mCN$,
(7) -C_{1-6}alkyl,
(8) -$(CH_2)_mCF_3$,
(9) -$(CH_2)_mOCF_3$,
(10) -OCH_2OC_{1-6} alkyl,
(11) -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(12) -$(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$,
(13) -$(CH_2)_mOC_{1-6}$alkyl,
(14) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m\text{-}C_{3-7}$cycloalkyl,
(15) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m\text{-}C_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(16) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-aryl,
(17) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-heteroaryl,
(18) -$(CH_2)_mSC_{1-6}$alkyl,
(19) -$(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$alkyl,
(20) -$(CH_2)_mSO_2C_{1-6}$alkyl,
(21) -$(CH_2)_mSO_2C_{3-7}$cycloalkyl,
(22) -$(CH_2)_mSO_2C_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(23) -$(CH_2)_mSO_2$-aryl,
(24) -$(CH_2)_mSO_2$-heteroaryl,
(25) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{1-6}$alkyl,
(26) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{3-7}$cycloalkyl,
(27) -$(CH_2)_mSO_2NHC_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(28) -$(CH_2)_mSO_2NH$-aryl,
(29) -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroaryl,
(30) -$(CH_2)_mNHSO_2\text{-}C_{1-6}$alkyl,
(31) -$(CH_2)_mNHSO_2\text{-}C_{3-7}$cycloalkyl,
(32) -$(CH_2)_mNHSO_2\text{-}C_{2-7}$cycloheteroalkyl,
(33) -$(CH_2)_mNHSO_2$-aryl,
(34) -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroaryl,
(35) -$(CH_2)_mC(O)R^f$,
(36) -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(37) -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$,
(38) -$(CH_2)_mCO_2H$,
(39) -$(CH_2)_mOCOH$,
(40) -$(CH_2)_mCO_2R^f$,
(41) -$(CH_2)_mOCOR^f$,

(42) -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkyl,
(43) -$(CH_2)_mC_{3-7}$cycloalkenyl,
(44) -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkyl,
(45) -$(CH_2)_mC_{2-6}$cycloheteroalkenyl,
(46) -$(CH_2)_m$aryl, and
(47) -$(CH_2)_m$heteroaryl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -$NH(C_{1-6}alkyl)$, -$N(C_{1-6}alkyl)_2$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, CH_2phenyl, heteroaryl and CH_2heteroaryl;

each R^b is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) -C_{1-6}alkyl,
(3) –C_{3-6}cycloalkyl,
(4) –C_{3-6}cycloalkenyl,
(5) –C_{2-6}cycloheteroalkyl,
(6) –C_{2-6}cycloheteroalkenyl,
(7) aryl,
(8) heteroaryl,
(9) -(CH_2)t-halogen,
(10) -(CH_2)s-OH,
(11) –NO_2,
(12) -NH_2,
(13) -$NH(C_{1-6}alkyl)$,
(14) -$N(C_{1-6}alkyl)_2$,
(15) -OC_{1-6}alkyl,
(16) -$(CH_2)qCO_2H$,
(17) -$(CH_2)qCO_2C_{1-6}$alkyl,
(18) –CF_3,
(19) -CN,
(20) -SO_2C_{1-6}alkyl, and
(21) -$(CH_2)sCON(R^e)_2$,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 halogens, and wherein each alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 halogens;

each R^c is independently selected from:

(1) halogen,
(2) oxo,
(3) $-(CH_2)_rOH$,
(4) $-(CH_2)_rN(R^e)_2$,
(5) $-(CH_2)_rCN$,
(6) $-C_{1-6}$alkyl,
(7) $-CF_3$,
(8) $-C_{1-6}$alkyl-OH,
(9) $-OCH_2OC_{1-6}$alkyl,
(10) $-(CH_2)_rOC_{1-6}$alkyl,
(11) $-OCH_2$aryl,
(12) $-(CH_2)_rSC_{1-6}$alkyl,
(13) $-(CH_2)_rC(O)R^f$,
(14) $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$,
(15) $-(CH_2)_rCO_2H$,
(16) $-(CH_2)_rCO_2R^f$,
(17) $-(CH_2)_rC_{3-7}$cycloalkyl,
(18) $-(CH_2)_rC_{2-6}$cycloheteroalkyl,
(19) $-(CH_2)_r$aryl, and
(20) $-(CH_2)_r$heteroaryl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, $-N(R^h)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl and heteroaryl, and wherein alkyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, –OH, -CN, $-N(R^h)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, halogen, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-C_{3-7}$cycloalkyl and heteroaryl;

each R^e, R^g and R^h is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) $-C_{1-6}$alkyl, and
(3) $-O-C_{1-6}$alkyl,

wherein alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH,

oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

each R^j is independently selected from:

(1) hydrogen,
(2) C_{1-6}alkyl,
(3) C_{3-6}cycloalkyl,
(4) –C(O)R^i, and
(5) –SO_2R^i,

wherein alkyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: -OH, oxo, halogen, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), and -N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

each R^f and R^i is independently selected from:

(1) C_{1-6}alkyl,
(2) C_{4-7}cycloalkyl,
(3) C_{4-7}cycloalkenyl,
(4) C_{3-7}cycloheteroalkyl,
(5) C_{3-7}cycloheteroalkenyl,
(6) aryl, and
(7) heteroaryl,

wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, aryl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2C_{1-6}alkyl, -C_{3-7}cycloalkyl, and heteroaryl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;
m is 0, 1, 2, 3 or 4;
p is 0, 1, 2, or 3;
q is 0, 1, 2, 3 or 4;
r is 0, 1 or 2;
s is 0, 1, 2, 3 or 4; and
t is 0, 1, 2, 3 or 4,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound according to Claim 2 wherein T is N or N-oxide; U is -CR^1-; V is -CR^2-; and W is -CR^4-; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to Claim 2, wherein X is selected from:

(1) -O-, and

(2) -O-CH_2-;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to Claim 4, wherein X is -O-; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to Claim 2, wherein Y is selected from:

(1) C_{3-10}cycloalkyl,

(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) aryl,

wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and aryl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound according to Claim 6, wherein Y is selected from:

(1) C_{3-7}cycloalkyl,

(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) phenyl,

wherein each cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to Claim 7, wherein Z is selected from:

(1) oxo,

(2) $-CF_3$,

(3) $-C_{1-6}$alkyl,

(4) $-(CH_2)_t$-halogen,

(5) $-(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $-(CH_2)_nOH$, and

(7) $-(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound according to Claim 8, wherein Z is selected from:

(1) $-(CH_2)_nCO_2H$, and

(2) $-(CH_2)_nOH$,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound according to Claim 1, wherein each R^1 and R^2 is independently selected from:

(1) halogen,
(2) -C_{4-10}cycloalkenyl,
(3) -phenyl,
(4) -phenyl-C_{2-8}alkynyl-C_{1-8}alkyl,
(5) -phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl,
(6) -phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(7) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(8) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(9) -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(10) -phenyl-aryl,
(11) -phenyl-heteroaryl,
(12) -heteroaryl, and
(13) -C_{2-6}alkynyl-phenyl,

and wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to Claim 10, wherein R^1 is independently selected from:

(1) -C_{4-10}cycloalkenyl,
(2) -phenyl,
(3) -phenyl-C_2alkynylC_{1-5}alkyl,
(4) -phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl,
(5) -phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,
(6) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(7) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(8) -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,
(9) -phenyl-phenyl,
(10) -phenyl-heteroaryl,
(11) -heteroaryl, and
(12) -C_{2-6}alkynyl-phenyl,

wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a; and

R^2 is selected from halogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound according to Claim 11, wherein each R^1 is independently selected from:

(1) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,

(2) -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,

(3) -phenyl-phenyl, and

(4) -phenyl-heteroaryl,

wherein each cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, heteroaryl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a; and

R^2 is halogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to Claim 2, wherein each R^1 and R^2 is independently selected from:

(1) halogen,

(2) -C_{4-10}cycloalkenyl,

(3) -phenyl,

(4) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,

(5) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,

(6) –phenyl-aryl,

(7) -phenyl-heteroaryl,

(8) -heteroaryl, and

(9) -C_{2-6}alkynyl-phenyl,

wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl, aryl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, provided that at least one of and only one of R^1 and R^2 is selected from halogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound according to Claim 13, wherein R^1 is independently selected from:

(1) -C_{4-10}cycloalkenyl,
(2) -phenyl,
(3) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,
(4) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,
(5) –phenyl-phenyl,
(6) -phenyl-heteroaryl,
(7) -heteroaryl, and
(8) -C_{2-6}alkynyl-phenyl,

wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, -NH_2, –C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, –NHC_{1-6}alkyl, and –N(C_{1-6}alkyl)$_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a; and
R^2 is selected from: halogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound according to Claim 14, wherein each R^1 is independently selected from:
(1) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, and
(2) –phenyl-phenyl,

wherein each cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a, and
R^2 is selected from halogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound according to Claim 2, wherein R^3 is hydrogen or absent; R^4 is hydrogen or absent; and R^5 is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound according to Claim 1 wherein:
T is N;
U is –CR^1-;
V is -CR^2-;
W is -CR^4-;
X is selected from:
(1) -O-, and
(2) -O-CH_2-;
Y is selected from:
(1) -C_{3-10}cycloalkyl,

(2) -C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) -phenyl,

wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) oxo,

(2) $-CF_3$,

(3) $-C_{1-6}$alkyl,

(4) $-(CH_2)_t$-halogen,

(5) $-(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $-(CH_2)_nOH$, and

(7) $-(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

R^1 is independently selected from:

(1) -C_{4-10}cycloalkenyl,

(2) -phenyl,

(3) -phenyl-C_2alkynylC_{1-5}alkyl,

(4) -phenyl-C_{2-3}alkynyl- C_{3-7}cycloalkyl,

(5) -phenyl-C_{2-3}alkynyl-C_{2-10}cycloheteroalkyl,

(6) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,

(7) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,

(8) -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,

(9) -phenyl-phenyl,

(10) -phenyl-heteroaryl,

(11) -heteroaryl, and

(12) -C_{2-6}alkynyl-phenyl,

wherein each alkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkenyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

R^2 is selected from halogen;

R^4 is hydrogen; and

R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound according to Claim 2 wherein:

T is N;

U is $-CR^1-$;

V is $-CR^2-$;

W is $-CR^4-$;

X is selected from:

(1) -O-, and

(2) $-O-CH_2-$;

Y is selected from:

(1) C_{3-10}cycloalkyl,

(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and

(3) phenyl,

wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl are unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from:

(1) oxo,

(2) $-CF_3$,

(3) $-C_{1-6}$alkyl,

(4) $-(CH_2)_t$-halogen,

(5) $-(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $-(CH_2)_nOH$, and

(7) $-(CH_2)_nSO_2C_{1-6}$alkyl,

wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl, -OH and $-NH_2$, and wherein each alkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^c;

R^1 is independently selected from:

(1) $-C_{4-10}$cycloalkenyl,

(2) -phenyl,

(3) -phenyl-C_{3-7}cycloalkyl,

(4) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl,

(5) -phenyl-heteroaryl,

(6) –phenyl-phenyl,

(7) -heteroaryl, and

(8) $-C_{2-6}$alkynyl-phenyl,

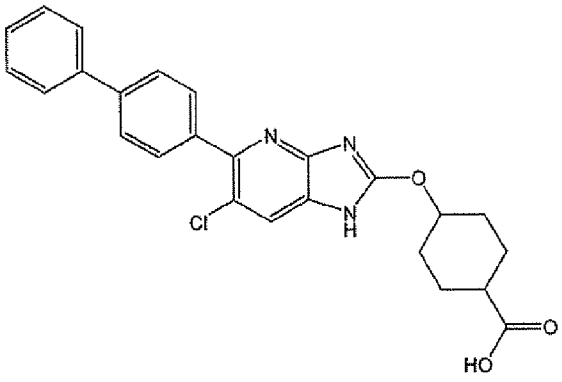
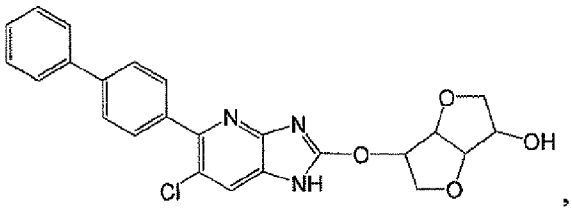
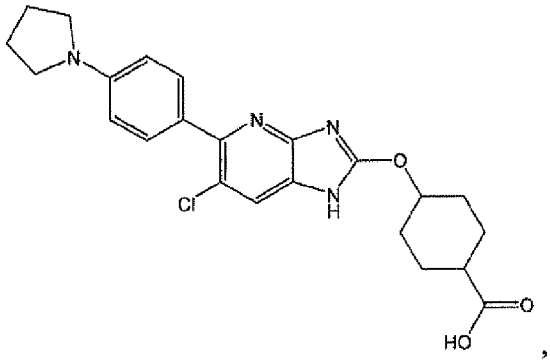
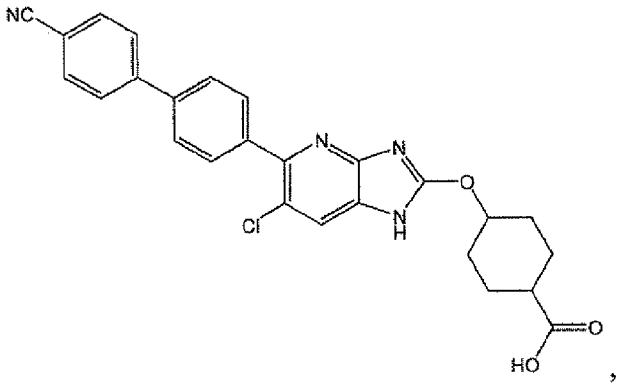
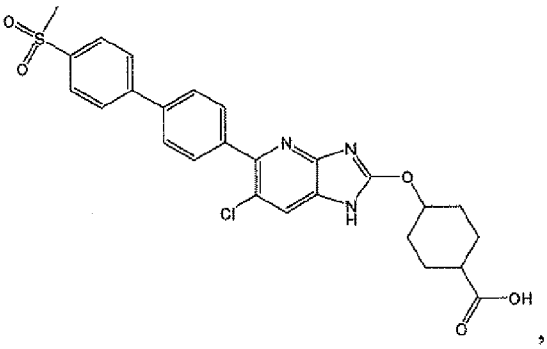
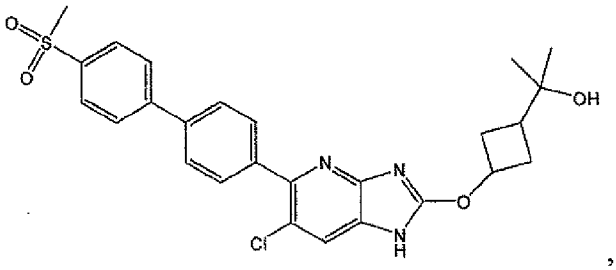
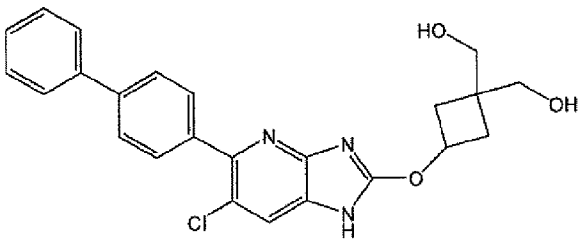
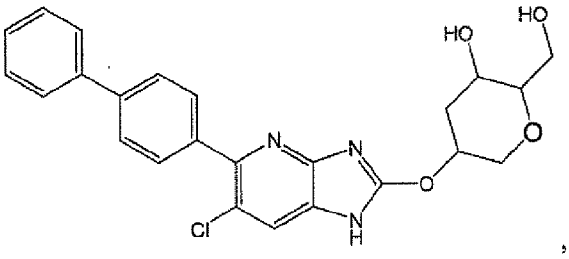
wherein each alkynyl is unsubstituted or substituted with 1, 2 or 3 substituents selected from: halogen, CF_3, -OH, $-NH_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, and $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, and wherein each cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloheteroalkyl, phenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

R^2 is selected from halogen;
R^4 is hydrogen; and
R^5 is hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

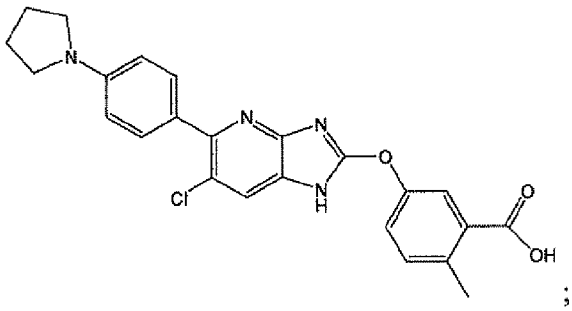
19. The compound according to Claim 2 wherein:

T is N;
U is $-CR^1-$;
V is $-CR^2-$;
W is $-CR^4-$;
X is -O-;
Y is selected from:
(1) C_{3-7}cycloalkyl,
(2) C_{2-10}cycloheteroalkyl, and
(3) phenyl,
wherein each cycloalkyl, cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;
Z is selected from:
(1) $-(CH_2)_nCO_2H$, and
(2) $-(CH_2)_nOH$,
wherein each CH_2 is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents selected from C_{1-6}alkyl and -OH;
R^1 is selected from:
(1) -phenyl-C_{2-7}cycloheteroalkyl, and
(2) –phenyl-phenyl,
wherein each cycloheteroalkyl and phenyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;
R^2 is selected from halogen;
R^4 is hydrogen; and
R^5 is hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The compound according to Claim 19, selected from:


,

,

,

,

,

,

,

,

5

and  ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The compound according to Claim 1 wherein:

T is N;

U is $-CR^1-$;

V is $-CR^2-$;

W is $-CR^4-$;

X is -O-;

Y is selected from C_{2-10}cycloheteroalkyl, wherein each cycloheteroalkyl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from R^b;

Z is selected from: $-(CH_2)_nOH$;

R^1 is independently selected from:

(1) -phenyl-C_{2-10}cycloheteroalkenyl,

(2) -biphenyl, and

(3) -phenyl-heteroaryl,

wherein each cycloheteroalkenyl, phenyl, biphenyl and heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^a;

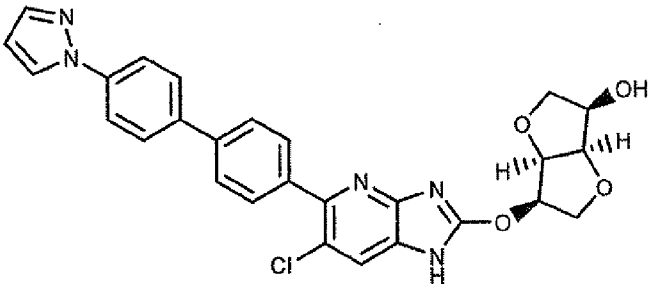
R^2 is selected from halogen;

R^4 is hydrogen; and

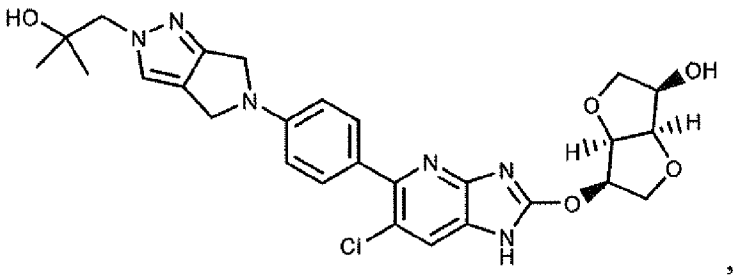
R^5 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

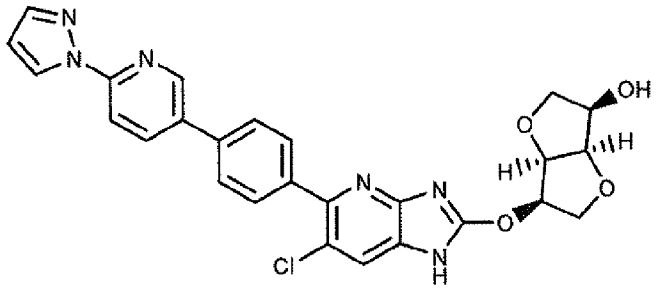
22 The compound according to Claim 21, selected from:



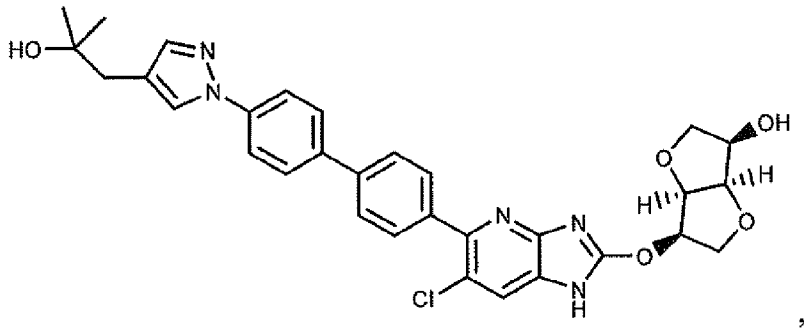
,



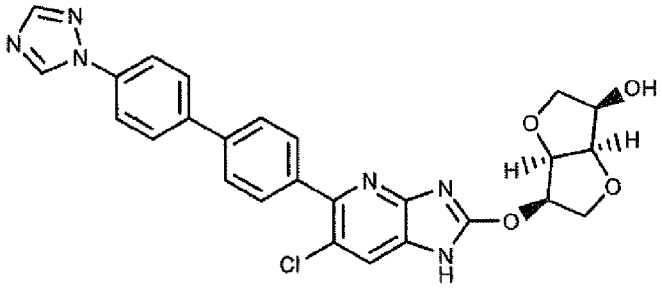
,



,



,



5 and ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A composition comprising a compound according to Claim 1 and a

pharmaceutically acceptable carrier.

24. A composition comprising a compound according to Claim 1 and a compound selected from simvastatin, ezetimibe, taranabant and sitagliptin; and a pharmaceutically acceptable carrier.

25. The use of a compound according to Claim 1 for the preparation of a medicament useful for the treatment of a disorder, condition, or disease responsive to the activation of AMP-activated protein kinase in a mammal in need thereof.

26. The use according to Claim 25 wherein the disorder, condition, or disease is selected from the group consisting of: Type 2 diabetes, hyperglycemia, Metabolic Syndrome, obesity, hypercholesterolemia, and hypertension.

27. The use according to Claim 25 wherein the disorder, condition, or disease is Type 2 diabetes.

28. The use according to Claim 25 wherein the disorder, condition, or disease is obesity.

29. A method of treating a disorder, condition or disease responsive to the activation of AMP-activated protein kinase in a patient in need thereof comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.

30. The method of Claim 29 wherein the disorder, condition, or disease is seleted from the group consisting of: Type 2 diabetes, hyperglycemia, Metabolic Syndrome, obesity, hypercholesterolemia, hypertension, and cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2012/026261 11.06.2012

International application No.
PCT/US 12/26261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 43/58 (2012.01)
USPC - 514/249
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)
USPC - 514/249 (see search terms below)

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 practicable, search terms used)
USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: benzimidazole, compounds, AMPK activators, treatment, Type 2 diabetes, obesity, manufacture, medicament, combination, HMG-CoA, simvastatin, biphenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, imidazo[5,4-b]pyridine, AMPK, homology modeling, docking, binding mode, active site, pharmaceutical compositions. INTERNET

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/036613 A1 (BOOKSER et al.) 01 April 2010 (01.04.2010), pg 4, ln 19-27; pg 5, ln 12 - pg 12, ln 8; pg 44, ln 14-21, 34-37; pg 45, ln 6-16; pg 46, ln 15-18, 26-33; pg 48, ln 13-21, 32-37; pg 50, ln 1-4; pg 58, ln 2-4, 32-33.	1-30
Y	US 2010/0009992 A1 (BIRNBERG et al.) 14 January 2010 (14.01.2010), Abstract; para [0008] - [0012]; [0018] - [0021].	1-30
Y	PANG et al., Small Molecule Antagonizes Autoinhibition and Activates AMP-activated Protein Kinase in Cells, J Biol Chem 283(23), pp 16051-16060, 2008, pg 16053, col 1, para 2 - col 2, para 3; pg 16055, col 1, para 2 - col 2, para 2; pg 16059, col 1, para 2 - col 2, para 1. Downloaded at http://www.jbc.org/content/283/23/16051.full	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* 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 application or patent 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
16 May 2012 (16.05.2012)	11 JUN 2012

Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

NOVEDOSOS DERIVADOS DE AZABENCIMIDAZOL CÍCLICO ÚTILES COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en el estado en ayunas o después de la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. En diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), la insulina todavía es producida por células de islote en el páncreas. Los pacientes que tienen diabetes de tipo 2 tienen una resistencia a los efectos de la insulina en estimular glucosa y el metabolismo de los lípidos en los principales tejidos sensibles a insulina, que incluyen tejidos muscular, hepático y adiposo. Estos pacientes frecuentemente tienen niveles de insulina normales, y pueden tener hiperinsulinemia (niveles elevados de insulina en plasma), ya que compensan la reducida eficacia de la insulina secretando elevadas cantidades de insulina (Polonsky, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 Suppl 2:S29-31, 2000). La resistencia a la insulina no se produce principalmente por un número disminuido de receptores de insulina, sino por un defecto de unión a post-receptores de insulina que todavía no se ha entendido completamente. Esta falta de sensibilidad a la insulina produce una activación insuficiente mediada por insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en músculo, y represión inadecuada mediada por insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Eventualmente, un paciente puede volverse diabético debido a la incapacidad para compensar apropiadamente la resistencia a la insulina. En seres humanos, las células beta dentro de los islotes pancreáticos inicialmente compensan la resistencia a la insulina aumentando la salida de insulina. La aparición de diabetes de tipo 2 debida a un aumento insuficiente (o descenso real) en la masa de células beta es evidentemente debida a un aumento de la apoptosis de células beta con respecto a individuos resistentes a insulina no diabéticos (Butler y col., Diabetes 52:102-110, 2003).

La hiperglucemia persistente o no controlada está asociada a un aumento de la morbilidad y mortalidad y morbilidad y mortalidad prematuras. Frecuentemente, la homeostasis de glucosa anormal está asociada tanto directamente como indirectamente a obesidad, hipertensión y alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas, además de otra enfermedad metabólica y hemodinámica. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo significativamente elevado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, que incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por tanto, el control terapéutico eficaz de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, obesidad e

hipertensión son críticamente importantes en la gestión clínica y el tratamiento de diabetes mellitus.

Los pacientes que tienen resistencia a la insulina frecuentemente presentan varios síntomas que juntos se denominan en lo sucesivo síndrome X o síndrome metabólico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo elevado de desarrollar aterosclerosis y enfermedad cardíaca coronaria.

Hay varios tratamientos disponibles para diabetes de tipo 2, cada uno de los cuales tiene sus propias limitaciones y posibles riesgos. El ejercicio físico y una reducción en la ingesta dietética de calorías frecuentemente mejoran espectacularmente la afección diabética y son el tratamiento de primera línea recomendado usual de diabetes de tipo 2 y de afecciones pre-diabéticas asociadas a resistencia a la insulina. El cumplimiento de este tratamiento es generalmente muy escaso debido a los estilos de vida sedentarios bien arraigados y al excesivo consumo de alimentos, especialmente de alimentos que contienen altas cantidades de grasas e hidratos de carbono. Los tratamientos farmacológicos para diabetes se han basado en gran medida en tres áreas de la patofisiología: (1) producción de glucosa hepática (biguanidas tales como fenformina y metformina), (2) resistencia a la insulina (agonistas de PPAR tales como rosiglitazona, troglitazona, engliazona, balaglitazona, MCC-555, netoglitazona, T-131, LY-300512, LY-818 y pioglitazona), (3) secreción de insulina (sulfonilureas tales como tolbutamida, glipizida y glimipirida); (4) miméticos de la hormona incretina (derivados y análogos de GLP-1 tales como exenatida y liraglitida); y (5) inhibidores de la degradación de la hormona incretina (inhibidores de DPP-4 tales como sitagliptina).

Muchos de los presentes tratamientos para diabetes tienen efectos secundarios no deseados. La fenformina y la metformina pueden inducir acidosis láctica, náuseas/vómitos y diarrea. La metformina tiene un menor riesgo de efectos secundarios que la fenformina y es ampliamente prescrita para el tratamiento de diabetes de tipo 2. Los agonistas de PPAR gamma actualmente comercializados son modestamente eficaces en reducir la glucosa en plasma y hemoglobina A1C, y no mejoran enormemente el metabolismo de los lípidos o el perfil de lípidos. Las sulfonilureas y los secretagogos de insulina relacionados pueden producir la secreción de insulina, aunque el nivel de glucosa sea bajo, produciendo hipoglucemia, que puede ser mortal en casos graves. Por tanto, la administración de secretagogos de insulina debe controlarse cuidadosamente. Sigue existiendo la necesidad de tratamientos para diabetes que funcionen por novedosos mecanismos de acción y que presenten menos efectos secundarios.

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) se ha identificado como un regulador del metabolismo de hidratos de carbono y ácidos grasos que ayuda a mantener el equilibrio de energía en respuesta a estrés medioambiental y nutricional. Hay pruebas de que la activación de AMPK produce varios efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, reduciendo la glucogénesis y la lipogénesis de novo (síntesis de ácidos grasos y de colesterol), y

aumentando la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa por músculo esquelético. La inhibición de ACC, por fosforilación por AMPK, conduce a una disminución en la síntesis de ácidos grasos y a un aumento en la oxidación de ácidos grasos, mientras que la inhibición de la HMG-CoA reductasa, por fosforilación por AMPK, conduce a una disminución en la síntesis de colesterol (Carling, D. y col., FEBS Letters 223:217 (1987)).

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

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

Datos reciente también sugieren que la activación de AMPK participa en los efectos hipoglucemiantes e hipolipemiantes del fármaco antidiabético metformina. Se ha mostrado que el fármaco contra la diabetes metformina puede activar AMPK *in vivo* a altas concentraciones

(Zhou, G. y col., J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001); Musi, N. y col., Diabetes 51: 2074 (2002)).

Basándose en estos estudios, se espera que la activación de AMPK *in vivo* en el hígado pueda producir la reducción de la salida de glucosa hepática, una mejora en la homeostasis de la glucosa global, una disminución en la síntesis de ácidos grasos y colesterol y un aumento en la oxidación de ácidos grasos. Se espera que la estimulación de AMPK en músculo esquelético produzca un aumento en la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos con mejora resultante de la homeostasis de la glucosa, y una mejora en la acción de la insulina. Finalmente, el aumento resultante en el gasto de energía debería conducir a una disminución en el peso corporal. También se ha informado que la reducción de la tensión arterial es una consecuencia de la activación de AMPK.

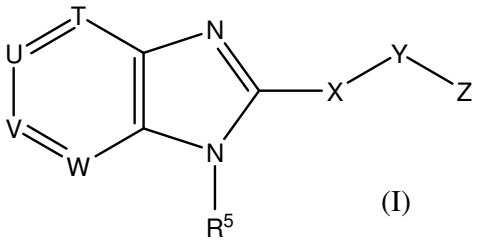
El aumento de la síntesis de ácidos grasos es una característica de muchas células tumorales, por lo que la disminución de la síntesis de ácidos grasos mediante la activación de AMPK también puede ser útil como terapia contra el cáncer. La activación de AMPK también puede ser útil para tratar eventos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

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

Los compuestos de bencimidazol se desvelan en los documentos WO 2010/051206; WO 2010/051176; WO 2010/047982; WO 2010/036613; WO 93/07124; WO 95/29897; WO 98/39342; WO 98/39343; WO 00/03997; WO 00/14095; WO 01/53272; WO 01/53291; WO 02/092575; WO 02/40019; WO 03/018061; WO 05/002520; WO 05/018672; WO 06/094209; US 6.312.662; US 6.489.476; US 2005/0148643; DE 3 316 095; JP 6 298 731; EP 0 126 030; EP 0 128 862; EP 0 129 506; y EP 0 120 403. Los activadores de AMPK se desvelan en los documentos WO 08/006432; WO 05/051298; WO 05/020892; US 2007/015665; US 2007/032529; US 2006/287356; y US 2005/038068.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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



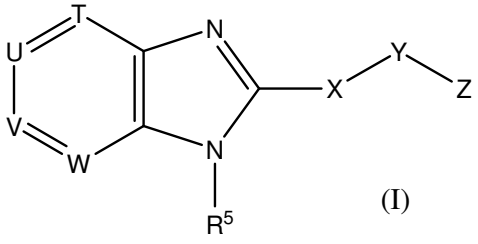
(I)

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

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento, control o prevención de trastornos, enfermedades y afecciones sensibles a la activación de la proteína cinasa activada por AMP en un sujeto en necesidad del mismo administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para preparar un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones sensibles a la activación de la proteína cinasa activada por AMP. La presente invención también se refiere al tratamiento de estas enfermedades, trastornos y afecciones administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la enfermedad, trastorno y afección. La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con compuestos novedosos de Fórmula estructural I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

T se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^3, N y N-óxido;

U se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^1, N y N-óxido;
V se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^2, N y N-óxido;
W se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^4, N y N-óxido,
con la condición de que al menos uno de T, U, V y W sea N o N-óxido;
X está ausente o se selecciona entre:

(1) $-CH_2-$,
(2) -CHF-,
(3) $-CF_2-$,
(4) -S-,
(5) -O-,
(6) $-O-CH_2-$,
(7) -NH-,
(8) -C(O)-,
(9) -NHC(O)-,
(10) -C(O)NH-,
(11) $-NHSO_2-$,
(12) $-SO_2NH-$, y
(13) $-CO_2-$,

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxi, halógeno, NH_2, alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y -CH_2fenilo, y en la que cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre: alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y -CH_2fenilo;
Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10},
(2) cicloalquenilo C_{3-10},
(3) cicloheteroalquilo C_{2-10},
(4) cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(5) arilo, y
(6) heteroarilo,

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

(1) oxo,
(2) -CN,
(3) $-CF_3$,
(4) -alquilo C_{1-6},
(5) $-(CH_2)_t$-halógeno,

(6) $-(CH_2)_nCO$alquilo C_{1-6},
(7) $-(CH_2)_nCO_2H$,
(8) $-(CH_2)_nOCOH$,
(9) $-(CH_2)_nCO_2R^i$,
(10) $-(CH_2)_nOCOR^i$,
(11) $-(CH_2)_nOH$,
(12) $-(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$,
(13) $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(14) $-(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(15) $-(CH_2)_nNHC(O)$alquilo C_{1-6},
(16) $-(CH_2)_nNHSO_2R^i$,
(17) $-(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6},
(18) $-(CH_2)_nSO_2NHR^g$,
(19) $-(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$,
(20) $-(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$,
(21) $-(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$,
(22) $-(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$,
(23) $-(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$,
(24) $-(CH_2)_n$cicloalquil C_{3-10}-CO_2R^e,
(25) heteroarilo,
(26) -cicloheteroalquenilo C_{2-10}, y
(27) -cicloheteroalquilo C_{2-10},

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

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

(1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) CN,
(4) CF_3,
(5) -alquilo C_{1-6},
(6) -alquinilo C_{2-6},
(7) -alquinilo C_{2-6},
(8) $-(CH_2)_p$cicloalquilo C_{3-10},
(9) $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-arilo,
(10) $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-heteroarilo,

(11) -$(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10},
(12) -$(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-arilo,
(13) -$(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-heteroarilo,
(14) -$(CH_2)_p$cicloheteroalquilo C_{2-10},
(15) -$(CH_2)_p$cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(16) -$(CH_2)_p$arilo,
(17) -$(CH_2)_p$aril-alquilo C_{1-8},
(18) -$(CH_2)_p$aril-alquinilo C_{2-8},
(19) -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8},
(20) -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloalquilo C_{3-7},
(21) -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloalquenilo C_{3-7},
(22) -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloheteroalquilo C_{2-10},
(23) -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(24) -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-arilo,
(25) -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-heteroarilo,
(26) -$(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7},
(27) -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-10},
(28) -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(29) -$(CH_2)_p$aril-arilo,
(30) -$(CH_2)_p$aril-heteroarilo,
(31) -$(CH_2)_p$heteroarilo,
(32) -alquenil C_{2-6}-alquilo,
(33) -alquenil C_{2-6}-arilo,
(34) -alquenil C_{2-6}-heteroarilo,
(35) -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7},
(36) -alquenil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7},
(37) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(38) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7},
(39) -alquinil C_{2-6}-$(CH_2)_{1-3}$-O-arilo,
(40) -alquinil C_{2-6}-alquilo,
(41) -alquinil C_{2-6}-arilo,
(42) -alquinil C_{2-6}-heteroarilo,
(43) -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7},
(44) -alquinil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7},
(45) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(46) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7}, y
(47) -C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$fenilo,

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a,

con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6} y -alquinilo C_{2-6};

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) -alquilo C_{1-6},
(4) -alquinilo C_{2-6},
(5) -alquinilo C_{2-6},
(6) -cicloalquilo C_{3-10},
(7) -cicloalquenilo C_{3-10},
(8) arilo,
(9) heteroarilo,
(10) -CN,
(11) $-CF_3$,
(12) -OH,
(13) -Oalquilo C_{1-6},
(14) $-NH_2$,
(15) -NHalquilo C_{1-6},
(16) -N(alquilo C_{1-6})$_2$,
(17) -Salquilo C_{1-6},
(18) -SOalquilo C_{1-6},
(19) $-SO_2$alquilo C_{1-6},
(20) $-NHSO_2$alquilo C_{1-6},
(21) -NHC(O)alquilo C_{1-6},
(22) $-SO_2$NHalquilo C_{1-6}, y
(23) -C(O)NHalquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona entre:

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

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

(1) -$(CH_2)_m$-halógeno,
(2) oxo,
(3) -$(CH_2)_m$OH,
(4) -$(CH_2)_m$N$(R^j)_2$,
(5) -$(CH_2)_m$$NO_2$,
(6) -$(CH_2)_m$CN,
(7) -alquilo C_{1-6},
(8) -$(CH_2)_m$$CF_3$,
(9) -$(CH_2)_m$$OCF_3$,
(10) -O-$(CH_2)_m$-Oalquilo C_{1-6},
(11) -$(CH_2)_m$C(O)N$(R^j)_2$,
(12) -$(CH_2)_m$C(=N-OH)N$(R^j)_2$,
(13) -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6},
(14) -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7},
(15) -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(16) -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-arilo,
(17) -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-heteroarilo,
(18) -$(CH_2)_m$Salquilo C_{1-6},
(19) -$(CH_2)_m$S(O)alquilo C_{1-6},
(20) -$(CH_2)_m$$SO_2$alquilo C_{1-6},
(21) -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloalquilo C_{3-7},
(22) -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7},
(23) -$(CH_2)_m$$SO_2$-arilo,
(24) -$(CH_2)_m$$SO_2$-heteroarilo,
(25) -$(CH_2)_m$$SO_2$NHalquilo C_{1-6},
(26) -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloalquilo C_{3-7},
(27) -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloheteroalquilo C_{2-7},
(28) -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-arilo,
(29) -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-heteroarilo,
(30) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-alquilo C_{1-6},
(31) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-cicloalquilo C_{3-7},
(32) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(33) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-arilo,
(34) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$NH-heteroarilo,
(35) -$(CH_2)_m$N(R^j)-alquilo C_{1-6},
(36) -$(CH_2)_m$N(R^j)--cicloalquilo C_{3-7},
(37) -$(CH_2)_m$N(R^j)-cicloheteroalquilo C_{2-7},

(38) -$(CH_2)_m$N(R^j)-cicloheteroalquenilo C_{2-7},
(39) -$(CH_2)_m$N(R^j)-arilo,
(40) -$(CH_2)_m$N(R^j)-heteroarilo,
(41) -$(CH_2)_m$C(O)R^f,
(42) -$(CH_2)_m$C(O)N(R^j)$_2$,
(43) -$(CH_2)_m$N(R^j)C(O)N(R^j)$_2$,
(44) -$(CH_2)_m$$CO_2$H,
(45) -$(CH_2)_m$OCOH,
(46) -$(CH_2)_m$$CO_2$$R^f$,
(47) -$(CH_2)_m$OCOR^f,
(48) -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7},
(49) -$(CH_2)_m$cicloalquenilo C_{3-7},
(50) -$(CH_2)_m$cicloheteroalquilo C_{2-6},
(51) -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6},
(52) -$(CH_2)_m$arilo, y
(53) -$(CH_2)_m$heteroarilo,

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,
(2) -alquilo C_{1-6},
(3) -cicloalquilo C_{3-6},
(4) -cicloalquenilo C_{3-6},
(5) -cicloheteroalquilo C_{2-6},
(6) -cicloheteroalquenilo C_{2-6},
(7) arilo,
(8) heteroarilo,
(9) -(CH_2)t-halógeno,
(10) -(CH_2)s-OH,
(11) -NO_2,
(12) -NH_2,

(13) -NH(alquilo C_{1-6}),
(14) -N(alquilo C_{1-6})$_2$,
(15) -Oalquilo C_{1-6},
(16) -(CH_2)qCO_2H,
(17) -(CH_2)qCO_2alquilo C_{1-6},
(18) -CF_3,
(19) -CN,
(20) -SO_2alquilo C_{1-6}, y
(21) -(CH_2)sCON(R^e)$_2$,

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos;

cada R^c se selecciona independientemente entre:

(1) halógeno,
(2) oxo,
(3) -(CH_2)$_r$OH,
(4) -(CH_2)$_r$N(R^e)$_2$,
(5) -(CH_2)$_r$CN,
(6) -alquilo C_{1-6},
(7) -CF_3,
(8) -alquil C_{1-6}-OH,
(9) -OCH_2Oalquilo C_{1-6},
(10) -(CH_2)$_r$Oalquilo C_{1-6},
(11) -OCH_2arilo,
(12) -(CH_2)$_r$Salquilo C_{1-6},
(13) -(CH_2)$_r$C(O)R^f,
(14) -(CH_2)$_r$C(O)N(R^e)$_2$,
(15) -(CH_2)$_r$$CO_2$H,
(16) -(CH_2)$_r$$CO_2$$R^f$,
(17) -(CH_2)$_r$cicloalquilo C_{3-7},
(18) -(CH_2)$_r$cicloheteroalquilo C_{2-6},
(19) -(CH_2)$_r$arilo, y
(20) -(CH_2)$_r$heteroarilo,

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados

entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo;

cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,

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

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

donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^j se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C_{1-6},

(3) cicloalquilo C_{3-6},

(4) -C(O)R^i, y

(5) -SO_2R^i,

donde alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre:

(1) alquilo C_{1-6},

(2) cicloalquilo C_{4-7},

(3) cicloalquenilo C_{4-7},

(4) cicloheteroalquilo C_{3-7},

(5) cicloheteroalquenilo C_{3-7},

(6) arilo, y

(7) heteroarilo,

donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1, 2, 3 ó 4;

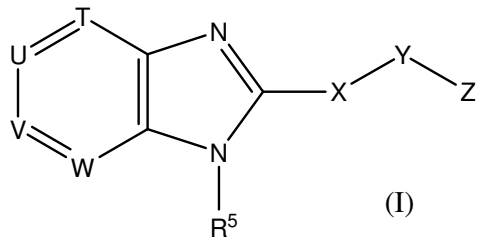
r es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

t es 0, 1, 2, 3 ó 4,

En una realización de la presente invención, la presente invención está relacionada con

compuestos novedosos de Fórmula estructural I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

T se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^3, N y N-óxido;

U se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^1, N y N-óxido;

V se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^2, N y N-óxido;

W se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^4, N y N-óxido,

con la condición de que al menos uno de T, U, V y W sea N o N-óxido;

X está ausente o se selecciona entre: $-CH_2-$, -CHF-, $-CF_2-$, -S-, -O-, $-O-CH_2-$, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$ y $-CO_2-$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxi, halógeno, NH_2, alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y $-CH_2$fenilo, y donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre: alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y $-CH_2$fenilo;

Y se selecciona entre: cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10}, cicloheteroalquilo C_{2-10}, cicloheteroalquenilo C_{2-10}, arilo y heteroarilo, donde cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre: oxo, -CN, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_t$-halógeno, $-(CH_2)_n$COalquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_n$OCOH, $-(CH_2)_nCO_2R^i$, $-(CH_2)_n$OCOR^i, $-(CH_2)_n$OH, $-(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $-(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $-(CH_2)_n$NHC(O)alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_nNHSO_2R^i$, $-(CH_2)_n$SO$_2$alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_nSO_2NHR^g$, $-(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$, $-(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$, $-(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$, $-(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$, $-(CH_2)_n$NHC(O)N$(R^g)_2$, $-(CH_2)_n$cicloalquil C_{3-10}-CO_2R^e, heteroarilo, -cicloheteroalquenilo C_{2-10} y -cicloheteroalquilo C_{2-10}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3, -alquilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_p$cicloalquilo C_{3-10}, $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-arilo, $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-heteroarilo, $-(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10}, $-(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-arilo, -

$(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-heteroarilo, -$(CH_2)_p$cicloheteroalquilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$cicloheteroalquenilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$arilo, -$(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_p$aril-arilo, -$(CH_2)_p$aril-heteroarilo, -$(CH_2)_p$heteroarilo, -alquenil C_{2-6}-alquilo, -alquenil C_{2-6}-arilo, -alquenil C_{2-6}-heteroarilo, -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7}, -alquenil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7}, -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7}, -alquinil C_{2-6}-$(CH_2)_{1-3}$-O-arilo, -alquinil C_{2-6}-alquilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, -alquinil C_{2-6}-heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7}, -alquinil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7}, -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7} y -C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$fenilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a,

con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6} y -alquinilo C_{2-6};

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloalquenilo C_{3-10}, arilo, heteroarilo, -CN, $-CF_3$, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, $-NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, $-SO_2$NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2CO_2H$ y $-CH_2CO_2$alquilo C_{1-6};

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, oxo, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$$NO_2$, -$(CH_2)_m$CN, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$(CH_2)_m$$OCF_3$, -$OCH_2$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$C(O)N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$C(=N-OH)N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-arilo, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-heteroarilo, -$(CH_2)_m$Salquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$S(O)alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_m$$SO_2$-arilo, -$(CH_2)_m$$SO_2$-heteroarilo, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-arilo, -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-heteroarilo, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-arilo, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$NH-heteroarilo, -$(CH_2)_m$C(O)$R^f$, -$(CH_2)_m$C(O)N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_mN(R^j)$C(O)N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$$CO_2$H, -$(CH_2)_m$OCOH, -$(CH_2)_m$$CO_2R^f$, -$(CH_2)_m$$OCOR^f$, -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloalquenilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$arilo y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes

seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloalquenilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -cicloheteroalquenilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, -(CH_2)t-halógeno, -(CH_2)s-OH, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -Oalquilo C_{1-6}, -(CH_2)qCO_2H, -(CH_2)qCO_2alquilo C_{1-6}, -CF_3, -CN, -SO_2alquilo C_{1-6} y -(CH_2)sCON(R^e)$_2$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos;

cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -$(CH_2)_r$OH, -$(CH_2)_r$N(R^e)$_2$, -$(CH_2)_r$CN, -alquilo C_{1-6}, -CF_3, -alquil C_{1-6}-OH, -OCH_2Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$Oalquilo C_{1-6}, -OCH_2arilo, -$(CH_2)_r$Salquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$C(O)R^f, -$(CH_2)_r$C(O)N(R^e)$_2$, -$(CH_2)_r$$CO_2H$, -$(CH_2)_r$$CO_2R^f$, -$(CH_2)_r$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_r$cicloheteroalquilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$arilo y -$(CH_2)_r$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N(R^h)$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo;

cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, -C(O)R^i y -SO_2R^i, donde alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{4-7}, cicloalquenilo C_{4-7}, cicloheteroalquilo C_{3-7}, cicloheteroalquenilo C_{3-7}, arilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -NH_2, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -

cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo;

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

En otra realización de la presente invención, T se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CR^3-$, N y N-óxido. En una clase de esta realización, T es $-CR^3-$. En otra clase de esta realización, T se selecciona entre el grupo que consiste en: N y N-óxido. En otra clase de esta realización, T es N. En otra clase de esta realización, T es N-óxido.

En otra realización de la presente invención, U se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CR^1-$, N y N-óxido. En una clase de esta realización, U es $-CR^1-$. En otra clase de esta realización, U se selecciona entre el grupo que consiste en: N y N-óxido. En otra clase de esta realización, U es N. En otra clase de esta realización, U se selecciona entre el grupo que consiste en: N-óxido.

En otra realización de la presente invención, V se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CR^2-$, N y N-óxido. En una clase de esta realización, V es $-CR^2-$. En otra clase de esta realización, V se selecciona entre el grupo que consiste en: N y N-óxido. En otra clase de esta realización, V es N. En otra clase de esta realización, V es N-óxido.

En otra realización de la presente invención, W se selecciona entre el grupo que consiste en:$-CR^4-$, N y N-óxido. En una clase de esta realización, W se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CR^4-$. En otra clase de esta realización, W se selecciona entre el grupo que consiste en: N y N-óxido. En otra clase de esta realización, W es N. En otra clase de esta realización, W es N-óxido.

En otra realización de la presente invención, uno de T y W es N o N-óxido, U es CR^1 y V es CR^2, con la condición de que si W es N o N-óxido entonces R^1 se seleccione entre hidrógeno, halógeno, -CN, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6} y -alquinilo C_{2-6}, y si T es N o N-óxido entonces R^2 se seleccione entre hidrógeno, halógeno, -CN, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6} y -alquinilo C_{2-6}.

En otra realización de la presente invención, uno de T y W es N o N-óxido, U es CR^1 y V es CR^2, con la condición de que si W es N o N-óxido entonces R^1 sea halógeno, y si T es N o N-óxido entonces R^2 sea halógeno.

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

En otra realización de la presente invención, uno de T y W es N o N-óxido, U es CR^1 y V es CR^2, con la condición de que si W es N o N-óxido entonces R^1 sea halógeno, y si T es N o N-óxido entonces R^2 sea cloruro.

En otra realización de la presente invención, T es N o N-óxido, U es CR^1, V es CR^2, y W

es $CR^{4.}$ En una subclase de esta clase, T es N, U es CR^1, V es CR^2, y W es CR^4. En otra subclase de esta clase, T es N, U es CR^1, V es CR^2, W es CR^4, y R^2 es halógeno. En otra subclase de esta clase, T es N, U es CR^1, V es CR^2, W es CR^4, y R^2 es cloruro. En otra subclase de esta clase, T es N, U es CR^1, V es CR^2, W es CR^4, R^2 es cloruro, y R^4 es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, X está ausente.

En otra realización de la presente invención, X se selecciona entre: $-CH_2-$, -CHF-, $-CF_2-$, -S-, -O-, $-O-CH_2-$, -NH-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$ y $-CO_2-$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxi, halógeno, NH_2, alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y $-CH_2$fenilo, y donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre: alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y $-CH_2$fenilo. En una clase de esta realización, X está ausente o se selecciona entre: $-CH_2-$, -CHF-, $-CF_2-$, -S-, -O-, $-O-CH_2-$, y -NH-. En otra clase de esta realización, X está ausente o se selecciona entre: $-CH_2-$, -O- y $-O-CH_2-$. En otra clase de esta realización, X está ausente o se selecciona entre: -O- y $-O-CH_2-$. En otra clase de esta realización, X se selecciona entre: -O- y $-O-CH_2-$. En otra clase de esta realización, X es -O-. En otra clase de esta realización, X es $-O-CH_2-$. En otra clase de esta realización, X está ausente o se selecciona entre: -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$ y $-CO_2-$.

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

En otra realización de la presente invención, Y se selecciona entre: cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10}, cicloheteroalquilo C_{2-10}, cicloheteroalquenilo C_{2-10}, arilo y heteroarilo, donde cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una clase de esta realización, Y se selecciona entre: cicloalquilo C_{3-10}, cicloheteroalquilo C_{2-10} y arilo, donde cicloalquilo, cicloheteroalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: cicloalquilo C_{3-10}, cicloheteroalquilo C_{2-10} y fenilo, donde cicloalquilo, cicloheteroalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y fenilo, donde cicloalquilo, cicloheteroalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: cicloalquilo C_{3-7} y arilo, donde cada cicloalquilo y arilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una subclase de esta clase, Y se selecciona entre: ciclohexilo y fenilo, donde cada cicloalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra clase de esta realización, Y es arilo, donde cada arilo está sin sustituir o sustituido

con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una subclase de esta clase, Y es fenilo, donde cada fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

En otra clase de esta realización, Y se selecciona entre: cicloalquilo C_{3-10}, donde cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b. En una subclase de esta clase, Y es ciclohexilo, donde cada ciclohexilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b.

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

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

En otra realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, -CN, -CF_3, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_t$-halógeno, -$(CH_2)_n$COalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_nCO_2H$, -$(CH_2)_n$OCOH, -$(CH_2)_nCO_2R^i$, -$(CH_2)_n$OCOR^i, -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, -$(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, -$(CH_2)_n$NHC(O)alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_nNHSO_2R^i$, -$(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_nSO_2NHR^g$, -$(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$, -$(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$, -$(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$, -$(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$, -$(CH_2)_n$NHC(O)N$(R^g)_2$, -$(CH_2)_n$cicloalquil C_{3-10}-CO_2R^e, heteroarilo, -cicloheteroalquenilo C_{2-10} y -cicloheteroalquilo C_{2-10}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y -NH_2, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En una clase de esta realización, Z se selecciona entre: oxo, -CN, -CF_3, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_t$-halógeno, -$(CH_2)_n$COalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_nCO_2H$, -$(CH_2)_n$OCOH, -$(CH_2)_nCO_2R^i$, -

$(CH_2)_nOCOR^i$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $-(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $-(CH_2)_nNHC(O)$alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_nNHSO_2R^i$, $-(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_nSO_2NHR^g$, $-(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$, $-(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$, $-(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$, $-(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$, $-(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$, $-(CH_2)_n$cicloalquil C_{3-10}-CO_2R^e, heteroarilo, -cicloheteroalquenilo C_{2-10} y -cicloheteroalquilo C_{2-10}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, $-CF_3$,-alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_t$-halógeno, $-(CH_2)_nCO$alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $-(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6} y heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_t$-halógeno, $-(CH_2)_nCO$alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_nOCOH$, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$, $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$, $-(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$ y $-(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-COCH_3$,$-CO_2H$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(O)N(OCH_3)(CH_3)$, $-C(O)(CH_2)NH_2$,), $-OC(O)CH(CH_3)NH_2$ y $-SO_2CH_3$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_t$-halógeno, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nOH$ y $-(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c. En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, $-CF_3$, $-CH_3$,$-CH_2F$, $-CO_2H$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$ y $-SO_2CH_3$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y

$-NH_2$, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c.

En otra clase de esta realización de la presente invención, Z se selecciona entre: oxo, $-CF_3$, $-CH_3$,$-CH_2F$, $-CO_2H$, -OH, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$ y $-SO_2CH_3$,

En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: oxo, CN, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_nCO_2R^i$ y $-(CH_2)_nOH$. En una subclase de esta clase, Z se selecciona entre: oxo, CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^i$ y -OH.

En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$ y $-(CH_2)_nCO_2R^i$. En una subclase de esta clase, Z se selecciona entre: $-CO_2H$ y $-CO_2R^i$.

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

En otra realización de la presente invención, Z es $-CO_2H$.

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

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

En otra realización de esta invención, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_t$-halógeno y $-(CH_2)_nOH$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, y donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c. En una clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_t$-halógeno y $-(CH_2)_nOH$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con

1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} y -OH. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nCO_2H$, halógeno y $-(CH_2)_nOH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-CO_2H$, F, -OH, $-CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$. En otra clase de esta realización, Z se selecciona entre: $-CO_2H$, F, -OH, $-CH_2OH$ y $-C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3, -alquilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_p$cicloalquilo C_{3-10}, $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-arilo, $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-heteroarilo, $-(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10}, $-(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-arilo, $-(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-heteroarilo, $-(CH_2)_p$cicloheteroalquilo C_{2-10}, $-(CH_2)_p$cicloheteroalquenilo C_{2-10}, $-(CH_2)_p$arilo, $-(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7}, $-(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-7}, $-(CH_2)_p$aril-arilo, $-(CH_2)_p$aril-heteroarilo, $-(CH_2)_p$heteroarilo, -alquenil C_{2-6}-alquilo, -alquenil C_{2-6}-arilo, -alquenil C_{2-6}-heteroarilo, -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7}, -alquenil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7}, -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7}, -alquinil C_{2-6}-$(CH_2)_{1-3}$-O-arilo, -alquinil C_{2-6}-alquilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, -alquinil C_{2-6}-heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7}, -alquinil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7}, -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7} y $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$fenilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, $-CF_3$, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6} y -alquinilo C_{2-6}. En una clase de esta realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno, $-(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10}, $-(CH_2)_p$arilo, $-(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7}, $-(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-7}, $-(CH_2)_p$aril-arilo, $-(CH_2)_p$aril-heteroarilo, $-(CH_2)_p$heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en halógeno.

En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalquenilo C_{4-10}, -arilo, -aril-cicloalquilo C_{3-7}, -aril-

cicloheteroalquilo C_{2-7}, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalquenilo C_{4-10}, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: Cl, F, ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, azabenzoimidazol, -alquinil C_2-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en Cl y F. En otra clase de esta realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: Cl, ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquinil C_2-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 es Cl.

En otra clase de esta realización de la presente invención, R^1 se selecciona independientemente entre: -$(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10}, -$(CH_2)_p$arilo, -$(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_p$aril-arilo, -$(CH_2)_p$aril-heteroarilo, -$(CH_2)_p$heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2

sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^1 se selecciona independientemente entre: -cicloalquenilo C_{4-10}, -arilo, -aril-cicloalquilo C_{3-7}, -aril-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^1 se selecciona independientemente entre: -cicloalquenilo C_{4-10}, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^1 se selecciona independientemente entre: ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquinil C_2-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y F. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^1 se selecciona independientemente entre: ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquinil C_2-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 es Cl.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalquenilo C_{4-10}, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -fenil-arilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo y -alquinil C_{2-6}-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de la realización, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno, -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} y -fenil-arilo, donde cada cicloheteroalquilo, arilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra clase de la realización, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno, -fenil-pirrolidina y -fenil-fenilo, donde cada pirrolidina y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra clase de la realización, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} y -fenil-arilo, donde cada cicloheteroalquilo, arilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra clase de la realización, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7} y -fenil-fenilo, donde cada cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra clase de la realización, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-pirrolidina y -fenil-fenilo, donde cada pirrolidina y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra clase de esta realización de la presente invención, R^2 se selecciona independientemente entre: $-(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10}, $-(CH_2)_p$arilo, $-(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7}, $-(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-7}, $-(CH_2)_p$aril-arilo, $-(CH_2)_p$aril-heteroarilo, $-(CH_2)_p$heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó

3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^2 se selecciona independientemente entre: -cicloalquenilo C_{4-10}, -arilo, -aril-cicloalquilo C_{3-7}, -aril-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-arilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^2 se selecciona independientemente entre: -cicloalquenilo C_{4-10}, -fenilo, -fenil-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -fenil-fenilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo, -alquinil C_{2-6}-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^2 se selecciona independientemente entre: ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquinil C_2-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y F. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^2 se selecciona independientemente entre: ciclohexenilo, -fenilo, fenil-ciclopropilo, fenil-piperazina, fenil-pirrolidina, -fenil-fenilo, fenil-triazol, fenil-tiazol, fenil-pirazol, fenil-oxadiazol, fenil-furano, -piridina, benzodioxol, indol, azaindol, benzofurano, benzopirazol, benzodioxano, tetrahidroisoquinolina, -alquinil C_2-fenilo, donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, y R^1 es Cl.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente

entre: -$(CH_2)_p$aril-alquilo C_{1-8}, -$(CH_2)_p$aril-alquinilo C_{2-8}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloalquenilo C_{3-7}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloheteroalquilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-arilo, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-heteroarilo, -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$aril-arilo y -$(CH_2)_p$aril-heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, -NH_2, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloheteroalquilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, -$(CH_2)_p$aril-arilo y -$(CH_2)_p$aril-heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, -NH_2, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})$_2$, donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8}, -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10}, -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, bifenilo y -fenil-heteroarilo, donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-alquinil C_2-alquilo C_{1-5}, -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10}, -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, bifenilo y -fenil-heteroarilo, donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, bifenilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre: fenil-alquinil C_2-alquilo C_{1-5}, fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7}, fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10}, fenil-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol, bifenilo, fenil-piridina, donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, fenilo, bifenilo dihidropirrolo[3,4-c]pirazol y piridina está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre: fenil-alquinil C_2-$CH(OH)CH_3$, fenil-alquinil C_2-CH_2CH_2OH, fenil-alquinil C_2-$C(CH_3)_2OH$, fenil-alquinil C_2-CH_2OH, fenil-alquinil C_2-

$CH_2CH_2CH_2OH$, fenil-alquinil C_2-$(CH_2)_4CH_3$, fenil-alquinil C_2-CH_2CH_2-NH-pirimidina y fenil-alquinil C_2-$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, fenil-alquinil C_2-ciclopentilo, fenil-alquinil C_2-ciclopentil-OH, fenil-alquinil C_3-ciclopentilo, fenil-alquinil C_2-ciclohexilo, fenil-alquinil C_3-morfolina, fenil-alquinil C_2-piperidina, fenil-alquinil C_3-pirrolidina-OH, fenil-alquinil C_3-piperazina-CH_3, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-$CH_2C(CH_3)_2OH$, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-$CH_2C(CH_3)_2F$, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-CH_2ciclopropilo, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-CH_2CF_3 y fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-SO_2NH ciclopropilo, bifenilo, bifenil-pirazol, bifenil-pirazol-CH_3, bifenil-pirazol-ciclopropilo, bifenil-pirazol-$CH_2C(CH_3)_2OH$, bifenil-imidazol, bifenil-imidazol-CH_3, bifenil-oxazol, bifenil-oxadiazol, bifenil-oxadiazol-CH_3, bifenil-oxadiazol-ciclopropilo, bifenil-oxadiazol-CF_3, bifenil-oxadiazol-OH, bifenil-tiazol, bifenil-triazol, bifenil-tetrazol, bifenil-dihidroimidazol, bifenil-tetrahidropirimidina, fenil-piridina, fenil-piridina-triazol, fenil-piridina-tetrazol, fenil-piridina-pirazol y fenil-piridina-pirazol-$CH_2C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, bifenilo, -fenil-heteroarilo, donde cada cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En una clase de esta realización, cada R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol, bifenilo, -fenil-piridina, donde cada fenilo, dihidropirrolo[3,4-c]pirazol, bifenilo y piridina, está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En una subclase de esta clase, cada R^1 se selecciona independientemente entre: fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-$CH_2C(CH_3)_2OH$, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-$CH_2C(CH_3)_2F$, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-CH_2ciclopropilo, fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-CH_2CF_3 y fenil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-SO_2NH ciclopropilo, bifenilo, bifenil-pirazol, bifenil-pirazol-CH_3, bifenil-pirazol-ciclopropilo, bifenil-pirazol-$CH_2C(CH_3)_2OH$, bifenil-imidazol, bifenil-imidazol-CH_3, bifenil-oxazol, bifenil-oxadiazol, bifenil-oxadiazol-CH_3, bifenil-oxadiazol-ciclopropilo, bifenil-oxadiazol-CF_3, bifenil-oxadiazol-OH, bifenil-tiazol, bifenil-triazol, bifenil-tetrazol, bifenil-dihidroimidazol, bifenil-tetrahidropirimidina, fenil-piridina, fenil-piridina-triazol, fenil-piridina-tetrazol, fenil-piridina-pirazol y fenil-piridina-pirazol-$CH_2C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno, -cicloalquenilo C_{4-10}, -fenilo, fenil-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8}, fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7}, fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10}, -fenil-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}, fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, -fenil-arilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo y -alquinil C_{2-6}-fenilo, y donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a, con la condición de que

al menos uno de y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona independientemente entre: -cicloalquenilo C_{4-10}, -fenilo, fenil-alquinil C_2-alquilo C_{1-5}, fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7}, fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10}, -fenil-cicloalquilo C_{3-7}, -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}, fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, -fenil-fenilo, -fenil-heteroarilo, -heteroarilo y -alquinil C_{2-6}-fenilo, donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona independientemente entre: -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10}, -fenil-fenilo y -fenil-heteroarilo, donde cada cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroarilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a.

En otra realización de la presente invención, R^3 y R^4 cada uno de se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquinilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloalquenilo C_{3-10}, arilo, heteroarilo, -CN, -CF_3, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -$NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, -SO_2NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, cada R^3 está ausente o se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloalquenilo C_{3-10}, arilo, heteroarilo, -CN, -CF_3, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -$NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, -SO_2NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloalquenilo C_{3-10}, arilo, heteroarilo, -CN, -CF_3, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -$NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, -SO_2NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -CN, -CF_3, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -$NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, -SO_2NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -CN, -CF_3, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, -NH_2, -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo C_{1-6})$_2$. En otra clase de esta realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -CN, -CF_3, -OH y -Oalquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^3 se selecciona independientemente entre: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^3 es hidrógeno. En otra clase

de esta realización, cada R^3 es -alquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, R^3 es hidrógeno o está ausente. En una clase de esta realización, R^3 es hidrógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^3 está ausente.

En otra realización de la presente invención, cada R^4 está ausente o se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloalquenilo C_{3-10}, arilo, heteroarilo, -CN, $-CF_3$, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, $-NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, $-SO_2$NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^4 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -cicloalquilo C_{3-10}, -cicloalquenilo C_{3-10}, arilo, heteroarilo, -CN, $-CF_3$, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, $-NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, $-SO_2$NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^4 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -alquenilo C_{2-6}, -alquinilo C_{2-6}, -CN, $-CF_3$, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -Salquilo C_{1-6}, -SOalquilo C_{1-6}, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, $-NHSO_2$alquilo C_{1-6}, -NHC(O)alquilo C_{1-6}, $-SO_2$NHalquilo C_{1-6} y -C(O)NHalquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^4 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -CN, $-CF_3$, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NHalquilo C_{1-6}, y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En otra clase de esta realización, cada R^4 se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6}, -CN, $-CF_3$, -OH y -Oalquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^4 se selecciona independientemente entre: hidrógeno y -alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^4 es hidrógeno. En otra clase de esta realización, cada R^4 es -alquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, R^4 es hidrógeno o está ausente. En una clase de esta realización, R^4 es hidrógeno. En otra clase de esta realización de la presente invención, R^4 está ausente.

En otra realización de la presente invención, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, $-CH_2CO_2H$ y $-CH_2CO_2$alquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno y -alquilo C_{1-}. En otra clase de esta realización, R^5 es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_m$-halógeno, oxo, $-(CH_2)_m$OH, $-(CH_2)_mN(R^j)_2$, $-(CH_2)_mNO_2$, $-(CH_2)_mCN$, -alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_mCF_3$, $-(CH_2)_mOCF_3$, $-O-(CH_2)_m$-Oalquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7}, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$-arilo, $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$-heteroarilo, $-(CH_2)_m$Salquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_mS(O)$alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_mSO_2$alquilo C_{1-6}, -

$(CH_2)_mSO_2$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mSO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mSO_2$-arilo, -$(CH_2)_mSO_2$-heteroarilo, -$(CH_2)_mSO_2NH$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mSO_2NH$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mSO_2NH$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mSO_2NH$-arilo, -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroarilo, -$(CH_2)_mNHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-arilo, -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroarilo, -$(CH_2)_mN(R^j)$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mN(R^j)$--cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mN(R^j)$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mN(R^j)$-cicloheteroalquenilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mN(R^j)$-arilo, -$(CH_2)_mN(R^j)$-heteroarilo, -$(CH_2)_mC(O)R^f$, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mCO_2H$, -$(CH_2)_mOCOH$, -$(CH_2)_mCO_2R^f$, -$(CH_2)_mOCOR^f$, -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloalquenilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$arilo y -$CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, oxo, -$(CH_2)_mOH$, -$(CH_2)_mN(R^j)_2$, -$(CH_2)_mNO_2$, -$(CH_2)_mCN$, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mCF_3$, -$(CH_2)_mOCF_3$, -OCH_2Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-arilo, -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-heteroarilo, -$(CH_2)_m$Salquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$S(O)alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mSO_2$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mSO_2$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mSO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mSO_2$-arilo, -$(CH_2)_mSO_2$-heteroarilo, -$(CH_2)_mSO_2NH$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mSO_2NH$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mSO_2NH$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mSO_2NH$-arilo, -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroarilo, -$(CH_2)_mNHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-arilo, -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroarilo, -$(CH_2)_mC(O)R^f$, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mCO_2H$, -$(CH_2)_mOCOH$, -$(CH_2)_mCO_2R^f$, -$(CH_2)_mOCOR^f$, -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloalquenilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$arilo y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -

NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo.

En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$CN, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$(CH_2)_m$$OCF_3$, -$(CH_2)_m$C(O)N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_m$$SO_2$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$C(O)R^f, -$(CH_2)_m$$CO_2H$, -$(CH_2)_m$$CO_2R^f$,-$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -$(CH_2)_m$OH, -N$(R^j)_2$, -CN, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$OCF_3$, -$(CH_2)_m$C(O)N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2cicloheteroalquilo C_{2-7}, -SO_2NHalquilo C_{1-6}, -SO_2NHcicloalquilo C_{3-7}, -$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)R^f, -CO_2H, -CO_2R^f, -cicloalquilo C_{3-7}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -$(CH_2)_m$OH, -N$(R^j)_2$, -CN, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$OCF_3$, -$(CH_2)_m$C(O)N$(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2cicloheteroalquilo C_{2-7}, -SO_2NHalquilo C_{1-6}, -SO_2NHcicloalquilo C_{3-7}, -$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)R^f, -CO_2H, -CO_2R^f, -cicloalquilo C_{3-7}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6} y halógeno, y donde alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6},

halógeno, -SO_2alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-7}.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, Br, -$C(CH_3)_2OH$, -OH, -CH_2OH, -$CH(OH)CHF_2$, $CH(OH)CF_3$, -$(CH_2)_2C(CH_3)_2$-OH, -$N(CH_3)_2$, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$C(CH_3)_3$ -CF_3, -CH_2CF_3 -OCF_3 -C(O)NH-ciclopropil -OCH_2CH_3, -OCH_3, -$O(CH_2)_3$-SO_2CH_3, OCH_2CH_2F, -CH_2OCH_3 -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-azetidina, -O-CH_2-dioxolano, -$SO_2CH(CH_3)_2$, -SO_2CH_3 -SO_2-pirrolidina, -SO_2-azetidina -SO_2NHCH_3, -$SO_2NHC(CH_3)_3$, -SO_2NH-ciclopropilo, -$NHSO_2$-CH_3, -C(O)$CH(CH_3)_2$, C(O)-pirrolidina, -C(O)-morfolina, -CO_2H, -CO_2-$CH(CH_3)_2$, -CO_2-$C(CH_3)_3$ y ciclopropilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6} y halógeno, y donde alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, halógeno, -SO_2alquilo C_{1-6} y -cicloalquilo C_{3-7}.

En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, Br, -$C(CH_3)_2OH$, -OH, -CH_2OH, -$CH(OH)CHF_2$, $CH(OH)CF_3$, -$(CH_2)_2C(CH_3)_2$-OH, -$N(CH_3)_2$, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$C(CH_3)_3$ -CF_3, -CH_2CF_3 -OCF_3 -C(O)NH-ciclopropil -OCH_2CH_3, -OCH_3, -$O(CH_2)_3$-SO_2CH_3, OCH_2CH_2F, -CH_2OCH_3 -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-azetidina, -O-CH_2-dioxolano, -$SO_2CH(CH_3)_2$, -SO_2CH_3 -SO_2-pirrolidina, -SO_2-azetidina -SO_2NHCH_3, -$SO_2NHC(CH_3)_3$, -SO_2NH-ciclopropilo, -$NHSO_2$-CH_3, -C(O)$CH(CH_3)_2$, C(O)-pirrolidina, -C(O)-morfolina, -CO_2H, -CO_2-$CH(CH_3)_2$, -CO_2-$C(CH_3)_3$ y ciclopropilo.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, oxo, -$(CH_2)_mOH$, -$(CH_2)_mN(R^j)_2$, -$(CH_2)_mNO_2$, -$(CH_2)_mCN$, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mCF_3$, -$(CH_2)_mOCF_3$, -OCH_2Oalquilo C_{1-6}, -OCH_2-arilo, -$(CH_2)_mC(=N$-$OH)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$O-arilo, -$(CH_2)_m$Salquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mS$(O)alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mSO_2$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mSO_2$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mSO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mSO_2$-arilo, -$(CH_2)_mSO_2$-heteroarilo, -$(CH_2)_mSO_2NH$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mSO_2NH$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mSO_2NH$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mSO_2NH$-arilo, -$(CH_2)_mSO_2NH$-heteroarilo, -$(CH_2)_mNHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_mNHSO_2$-arilo, -$(CH_2)_mNHSO_2NH$-heteroarilo, -$(CH_2)_mC(O)R^f$, -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$, -$(CH_2)_mCO_2H$, -$(CH_2)_m$OCOH, -$(CH_2)_mCO_2R^f$, -$(CH_2)_mOCOR^f$, -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloalquenilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6}, -$(CH_2)_m$arilo y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1,

2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo.

En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$N(R^j)$_2$, -$(CH_2)_m$CN, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$C(O)R^f y -$(CH_2)_m$$CO_2H$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}.

En una subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, -$(CH_2)_m$OH, -N(R^j)$_2$, -CN, -alquilo C_{1-6}, -CF_3, -Oalquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2cicloheteroalquilo C_{2-7}, -SO_2NHalquilo C_{1-6}, -SO_2NHcicloalquilo C_{3-7}, -$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)R^f y -CO_2H, donde cada alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}. En otra subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -CH_2OH, -OH, -N(CH_3)$_2$, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -C(OH)(CH_3)$_2$, -CH(OH)CHF_2, -CH(OCH_3)CH_3, -SO_2CH_3, -SO_2CH(CH_3)$_2$, -SO_2-azetidina, -SO_2-pirrolidina, -SO_2NH-terc-butilo, -SO_2NH-ciclopropilo, -$NHSO_2CH_3$, -C(O)CH(CH_3)$_2$ y -CO_2H, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}. En una subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -CH_2OH, -OH, -N(CH_3)$_2$, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -C(OH)(CH_3)$_2$, -CH(OH)CHF_2, -CH(OCH_3)CH_3, -SO_2CH_3, -SO_2CH(CH_3)$_2$, -SO_2-azetidina, -SO_2-pirrolidina, -SO_2NH-terc-butilo, -SO_2NH-ciclopropilo, -$NHSO_2CH_3$, -C(O)CH(CH_3)$_2$ y -CO_2H. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -SO_2alquilo C_{1-6}, y -$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3

sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H y -CO_2alquilo C_{1-6}. En una subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -SO_2CH_3, -$SO_2CH(CH_3)_2$, y -$NHSO_2CH_3$, donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H y -CO_2alquilo C_{1-6}. En otra subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -SO_2CH_3, -$SO_2CH(CH_3)_2$, y -$NHSO_2CH_3$. En otra subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -SO_2CH_3 y -$NHSO_2CH_3$.

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_m$CN, -$(CH_2)_m$NHSO$_2$-alquilo C_{1-6} y -$(CH_2)_m$SO$_2$alquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CN, -NHSO$_2$-alquilo C_{1-6} y -SO$_2$alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CN, -$NHSO_2CH_3$ y -SO$_2$alquilo C_{1-6}.

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

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_m$CN y -$(CH_2)_m$SO$_2$alquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CN y -SO$_2$alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CN y -SO_2CH_3.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:-$(CH_2)_m$-halógeno, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$CF$_3$, -O-$(CH_2)_m$-Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$SO$_2$NHcicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$N(R^j)-heteroarilo, -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6} y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -

N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En una clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -alquilo C_{1-6}, -CF_3 y -cicloalquilo C_{3-7}. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -CH_3, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, -CF_3, ciclopropilo, ciclohexilo y ciclopentilo. En otra clase de esta realización, cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CH_2CH_2F, -OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_2CF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -SO_2NHciclopropilo, -NH-pirimidina, -CH_2ciclopropilo, 2,5 dihidro 1H imidazol, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En una clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -alquilo C_{1-6}, -CF_3 y -cicloalquilo C_{3-7}. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -CH_3, y cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquenilo y

heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, -CF_3, ciclopropilo, ciclohexilo y ciclopentilo. En otra clase de esta realización, cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_mOH$ y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En una clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -alquilo C_{1-6}, -CF_3 y -cicloalquilo C_{3-7}. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -CH_3, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, -CF_3, ciclopropilo, ciclohexilo y ciclopentilo. En otra clase de esta realización, cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -$CH_2C(CH_3)_2OH$.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}OH$, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En una clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido

con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -alquilo C_{1-6}, -CF_3 y -cicloalquilo C_{3-7}. En otra clase de esta realización, cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -CH_3, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, -$CH_2C(CH_3)_2$OH, -CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, -CF_3, ciclopropilo, ciclohexilo y ciclopentilo. En otra clase de esta realización, cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -$CH_2C(CH_3)_2$OH.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_m$-halógeno, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$ -$N(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$ -CN, --$(CH_2)_m$ alquilo C_{1-6}, --$(CH_2)_m$ OCF_3, -$(CH_2)_m$C(O)$N(R^j)_2$, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7}, --$(CH_2)_m$ SO_2alquilo C_{1-6}, --$(CH_2)_m$ SO_2cicloheteroalquilo C_{2-7}, --$(CH_2)_m$ SO_2NHalquilo C_{1-6}, --$(CH_2)_m$ $NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, --$(CH_2)_m$ C(O)R^f, --$(CH_2)_m$ CO_2H, --$(CH_2)_m$ CO_2R^f, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -O-$(CH_2)_m$-Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$N(R^j)-heteroarilo, -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6} y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, Br, -$C(CH_3)_2$OH, -OH, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2$OH, -CH(OH)CHF_2, CH(OH)CF_3, -$(CH_2)_2C(CH_3)_2$-OH, -$N(CH_3)_2$, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$C(CH_3)_3$ -CF_3, -CH_2CF_3 -OCF_3 -C(O)NH-ciclopropil -OCH_2CH_3, -OCH_3, -$O(CH_2)_3$-SO_2CH_3, OCH_2CH_2F, -CH_2OCH_3 -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -O-azetidina, -O-CH_2-dioxolano, -$SO_2CH(CH_3)_2$, -SO_2CH_3 -SO_2-pirrolidina, -SO_2-azetidina -SO_2NHCH_3, -$SO_2NHC(CH_3)_3$, -SO_2NH-ciclopropilo, -$NHSO_2$-CH_3, -C(O)$CH(CH_3)_2$, C(O)-pirrolidina, -C(O)-morfolina, -CO_2H, -CO_2-$CH(CH_3)_2$, -CO_2-$C(CH_3)_3$, ciclopropilo, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, donde cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7},

fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_m$-halógeno, $N(R^j)_2$, -CN, -alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$$CF_3$, -O-$(CH_2)_m$-Oalquilo C_{1-6}, -C(O)R^f, -CO_2H, -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloalquilo C_{3-7}, -$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$N(R^j)$-heteroarilo, -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6} y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo cicloheteroalquenilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, -OH, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2$OH, -$N(CH_3)_2$, -CN, -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$C(OH)(CH_3)_2$, -$CH(OH)CHF_2$, -$CH(OCH_3)CH_3$, -SO_2CH_3, -$SO_2CH(CH_3)_2$, -SO_2-azetidina, -SO_2-pirrolidina, -SO_2NH-terc-butilo, -SO_2NH-ciclopropilo, -$NHSO_2CH_3$, -$C(O)CH(CH_3)_2$, -CO_2H, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -alquilo C_{1-6}, -CF_3 y -cicloalquilo C_{3-7}.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_m$OH, -$(CH_2)_m$CN, -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_m$$SO_2$alquilo C_{1-6} y -$(CH_2)_m$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -alquilo C_{1-6}, -CF_3 y -cicloalquilo C_{3-7}.

En otra realización de la presente invención, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2$OH, -CN, -$NHSO_2CH_3$ y -SO_2CH_3, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol y oxadiazol, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-6}, y cada heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -alquilo C_{1-6}, -CF_3 y -cicloalquilo C_{3-7}.

En otra realización de la presente invención, cada R^b se selecciona independientemente entre:

hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-6}, -cicloalquenilo C_{3-6}, -cicloheteroalquilo C_{2-6}, -cicloheteroalquenilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, -(CH_2)t-halógeno, -(CH_2)s-OH, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -Oalquilo C_{1-6}, -(CH_2)qCO_2H, -(CH_2)qCO_2alquilo C_{1-6}, -CF_3,

-CN, -SO_2alquilo C_{1-6} y -(CH_2)sCON$(R^e)_2$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos.

En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno,-alquilo C_{1-6}, -(CH_2)t-halógeno, -(CH_2)s-OH, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -Oalquilo C_{1-6}, -(CH_2)qCO_2H, -(CH_2)qCO_2alquilo C_{1-6}, -CF_3, -CN, -SO_2alquilo C_{1-6} y -(CH_2)sCON$(R^e)_2$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos. En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -(CH_2)t-halógeno, -(CH_2)s-OH, -NO_2, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo $C_{1-6})_2$, -Oalquilo C_{1-6}, -(CH_2)qCO_2H, -(CH_2)qCO_2alquilo C_{1-6}, -CF_3, -CN, -SO_2alquilo C_{1-6} y -(CH_2)sCON$(R^e)_2$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -(CH_2)t-halógeno, -(CH_2)s-OH, -CO_2H y -CO_2alquilo C_{1-6}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6}, -(CH_2)t-halógeno, -(CH_2)s-OH, -CO_2H y -CO_2alquilo C_{1-6}, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos. En otra clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH_3,-CH_2F, -CH_2OH, -C$(CH_3)_2$-OH, -CO_2H y -CO_2C$(CH_3)_3$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos.

En otra realización de la presente invención, cada R^b se selecciona independientemente entre:
hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -(CH_2)s-OH. En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH_3, -OH y -CH_2OH. En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -CH_3 y -CH_2OH.

En otra realización de la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -$(CH_2)_r$OH, -$(CH_2)_r$N$(R^e)_2$, -$(CH_2)_r$CN, -alquilo C_{1-6}, -CF_3, -alquil C_{1-6}-OH, -OCH_2Oalquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$Oalquilo C_{1-6}, -OCH_2arilo, -$(CH_2)_r$Salquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_r$C(O)R^f, -$(CH_2)_r$C(O)N$(R^e)_2$, -$(CH_2)_r$$CO_2$H, -$(CH_2)_r$$CO_2R^f$, -$(CH_2)_r$cicloalquilo C_{3-7}, -$(CH_2)_r$cicloheteroalquilo C_{2-6}, -$(CH_2)_r$arilo y -$(CH_2)_r$heteroarilo, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N$(R^h)_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo, y donde alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, -N$(R^h)_2$, -alquilo

C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rN(R^e)_2$, $-(CH_2)_rCN$, -alquilo C_{1-6}, $-CF_3$, -alquil C_{1-6}-OH, $-OCH_2$Oalquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_r$Oalquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_r$Salquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_rC(O)R^f$, $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_rCO_2H$ y $-(CH_2)_rCO_2R^f$, donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-N(R^h)_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo, y donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-N(R^h)_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}. En una clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -OH, $-N(R^e)_2$, -CN, -alquilo C_{1-6}, $-CF_3$, -alquil C_{1-6}-OH, -Oalquilo C_{1-6}, -Salquilo C_{1-6}, $-C(O)R^f$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-CO_2H$ y $-CO_2R^f$, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-N(R^h)_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente entre: halógeno, oxo, -OH, $-N(R^e)_2$, -CN, -alquilo C_{1-6}, $-CF_3$, -alquil C_{1-6}-OH y -Oalquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-N(R^h)_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una clase de esta realización de la presente invención, cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

En otra realización de la presente invención, cada R^e se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una clase de esta realización de la presente invención, cada R^e se selecciona independientemente entre: hidrógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

En otra realización de la presente invención, cada R^g se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una clase de esta realización de la presente

invención, cada R^g se selecciona independientemente entre: hidrógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

En otra realización de la presente invención, cada R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una clase de esta realización de la presente invención, cada R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

En otra realización de la presente invención, cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, y alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una clase de esta realización, cada R^e se selecciona independientemente entre: hidrógeno, y alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una subclase de esta clase, R^e es hidrógeno. En otra subclase de esta clase, R^e es alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^g se selecciona independientemente entre: hidrógeno y alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una subclase de esta clase, R^g es hidrógeno. En otra subclase de esta clase, R^g es alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^h se selecciona independientemente entre: hidrógeno, y alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una subclase de esta clase, R^h es hidrógeno. En otra subclase de esta clase, R^h es alquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, $-C(O)R^i$ y $-SO_2R^i$, donde alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En una clase de esta realización, cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}, donde alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$. En otra clase de esta realización, cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, $-CH_3$ y ciclopropilo, donde metilo y ciclopropilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo $C_{1-6})_2$.

En otra realización de la presente invención, cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, $-C(O)R^i$ y $-SO_2R^i$, donde alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$. En una clase de esta realización, cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $-C(O)R^i$ y $-SO_2R^i$, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$.

En otra clase de esta realización, cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, y alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$. En otra clase de esta realización, cada R^j se selecciona independientemente entre: hidrógeno, y alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, R^j es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^j es alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$. En otra clase de esta realización, R^j es alquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{4-7}, cicloalquenilo C_{4-7}, cicloheteroalquilo C_{3-7}, cicloheteroalquenilo C_{3-7}, arilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, y cicloheteroalquilo C_{3-7}, donde alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, y cicloheteroalquilo C_{3-7}, donde alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre: $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3$, morfolina, pirrolidina y piperazina, donde cada alquilo, morfolina, pirrolidina y piperazina está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, cada R^f se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{4-7}, cicloalquenilo C_{4-7}, cicloheteroalquilo C_{3-7}, cicloheteroalquenilo C_{3-7}, arilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^f se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} y cicloheteroalquilo C_{3-7}, donde alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada R^f se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, y cicloheteroalquilo C_{3-7}, donde alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^f se selecciona independientemente entre: $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3$, morfolina, pirrolidina y piperazina, donde cada alquilo, morfolina, pirrolidina y piperazina está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}.

En otra realización de la presente invención, cada R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{4-7}, cicloalquenilo C_{4-7}, cicloheteroalquilo C_{3-7}, cicloheteroalquenilo C_{3-7}, arilo y heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En una clase de esta realización, cada R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, y cicloheteroalquilo C_{3-7}, donde alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En otra clase de esta realización, cada R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} y cicloheteroalquilo C_{3-7}, donde alquilo y cicloheteroalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}. En otra clase de esta realización, cada R^i se selecciona independientemente entre: $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3$, morfolina, pirrolidina y piperazina, donde cada alquilo, morfolina, pirrolidina y piperazina está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ y $-CO_2$alquilo C_{1-6}.

En otra clase de esta realización, cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6}, donde alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo. En otra clase de esta

realización, cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C_{4-7}, cicloalquenilo C_{4-7}, cicloheteroalquilo C_{3-7}, cicloheteroalquenilo C_{3-7}, arilo y heteroarilo, donde cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

T es N;

U es -CR^1-;

V es -CR^2-;

W es -CR^4-;

X se selecciona entre:

(1) -O-, y

(2) -O-CH_2-;

Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-10}, y

(3) fenilo,

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

Z se selecciona entre:

(1) oxo,

(2) -CF_3,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) -$(CH_2)_t$-halógeno,

(5) -$(CH_2)_n CO_2H$,

(6) -$(CH_2)_n$OH, y

(7) -$(CH_2)_n SO_2$alquilo C_{1-6},

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

R^1 se selecciona independientemente entre:

(1) -cicloalquenilo C_{4-10},

(2) -fenilo,

(3) fenil-alquinil C_2-alquilo C_{1-5},

(4) fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7},

(5) fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10},

(6) -fenil-cicloalquilo C_{3-7},

(7) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7},

(8) fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10},

(9) -fenil-fenilo,

(10) -fenil-heteroarilo,

(11) -heteroarilo, y

(12) -alquinil C_{2-6}-fenilo,

donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;
R^2 se selecciona entre halógeno;
R^4 es hidrógeno; y
R^5 es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:
T es N;
U es $-CR^1-$;
V es $-CR^2-$;
W es $-CR^4-$;
X es -O-;
Y se selecciona entre cicloheteroalquilo C_{2-10}, donde cada cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;
Z se selecciona entre: $-(CH_2)_t$-halógeno y $-(CH_2)_nOH$;
R^1 se selecciona independientemente entre:

(1) fenil-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8},
(2) fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7},
(3) fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10},
(4) fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(5) bifenilo y
(6) fenil-heteroarilo,

donde cada alquilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;
R^2 se selecciona entre halógeno;
R^4 es hidrógeno; y
R^5 es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:
T es N;
U es $-CR^1-$;
V es $-CR^2-$;
W es $-CR^4-$;

X se selecciona entre:

(1) -O- y

(2) $-O-CH_2-$;

Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-10} y

(3) fenilo,

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

Z se selecciona entre:

(1) oxo,

(2) $-CF_3$,

(3) -alquilo C_{1-6},

(4) $-(CH_2)_t$-halógeno,

(5) $-(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $-(CH_2)_nOH$ y

(7) $-(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6},

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, donde cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y donde cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^1 se selecciona independientemente entre:

(1) -cicloalquenilo C_{4-10},

(2) -fenilo,

(3) -fenil-cicloalquilo C_{3-7},

(4) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7},

(5) -fenil-fenilo,

(6) -fenil-heteroarilo,

(7) -heteroarilo y

(8) -alquinil C_{2-6}-fenilo,

donde cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, -NHalquilo C_{1-6} y -N(alquilo $C_{1-6})_2$, y donde cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;

R^2 se selecciona entre: halógeno;

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

T es N;

U es $-CR^1-$;

V es $-CR^2-$;

W es $-CR^4-$;

X es -O-;

Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-7},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-10} y

(3) fenilo,

donde cada cicloalquilo, cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre:

(1) $-(CH_2)_nCO_2H$,

(2) $-(CH_2)_t$-halógeno y

(3) $-(CH_2)_nOH$,

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} y -OH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R^1 se selecciona independientemente entre:

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

(2) fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10},

(3) -fenil-fenilo y

(4) fenil-heteroarilo,

donde cada cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, heteroarilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{a;}$

R^2 se selecciona entre halógeno;

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

T es N;

U es $-CR^1-$;

V es $-CR^2-$;

W es $-CR^4-$;

X es -O-;
Y se selecciona entre cicloheteroalquilo C_{2-10}, donde cada cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;
Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nOH$;
R^1 se selecciona independientemente entre:

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

donde cada cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;
R^2 se selecciona entre halógeno;
R^4 es hidrógeno; y
R^5 es hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:
T es N;
U es $-CR^1-$;
V es $-CR^2-$;
W es $-CR^4-$;
X es -O-;
Y se selecciona entre:

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

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

(1) $-(CH_2)_nCO_2H$ y
(2) $-(CH_2)_nOH$,

donde cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} y -OH;
R^1 se selecciona entre:

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

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

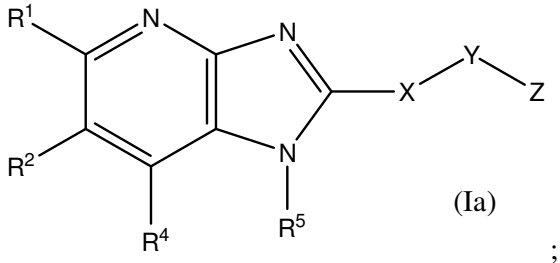
R^2 se selecciona entre: halógeno;

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

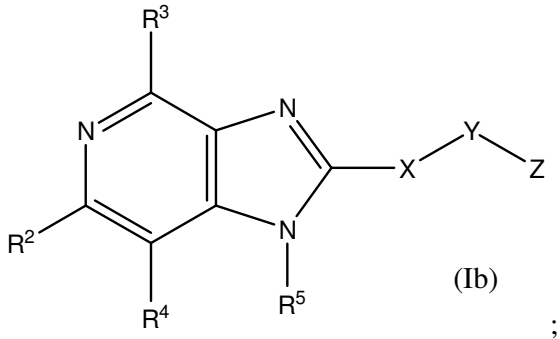


(Ia)

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

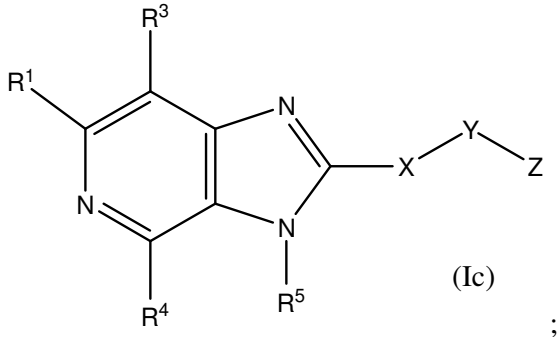


(Ib)

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

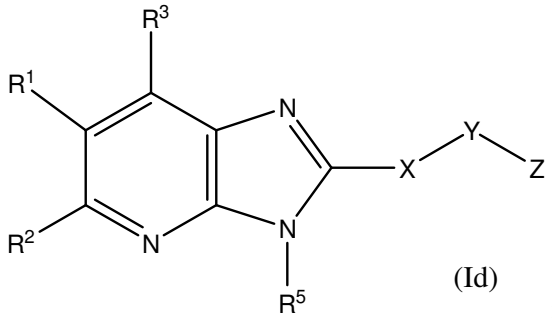


(Ic)

;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



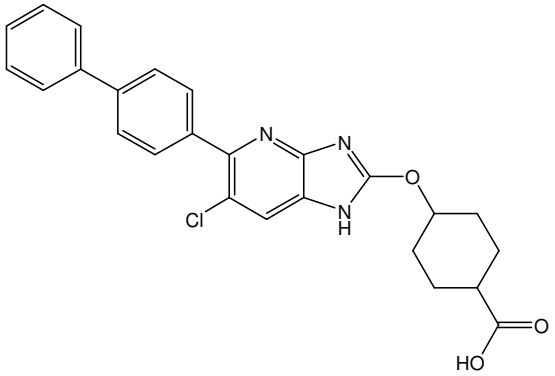
(Id)

;

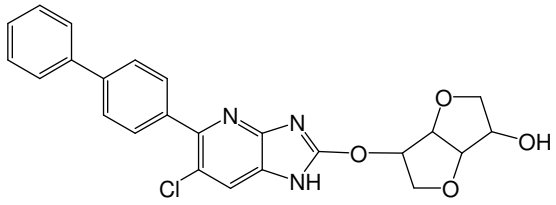
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

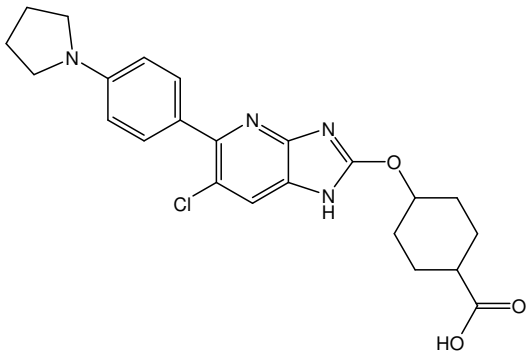
Los ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos de la presente invención que son útiles como activadores de AMP-proteína cinasa son los siguientes compuestos:



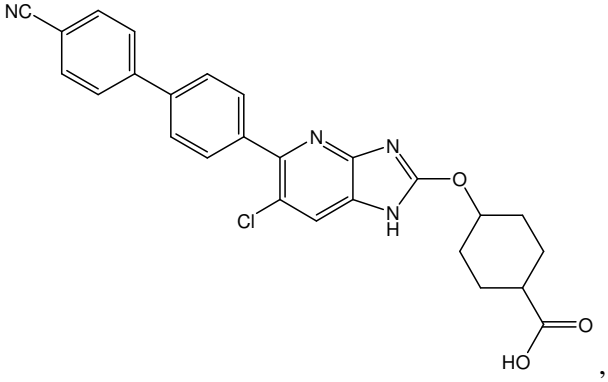
,



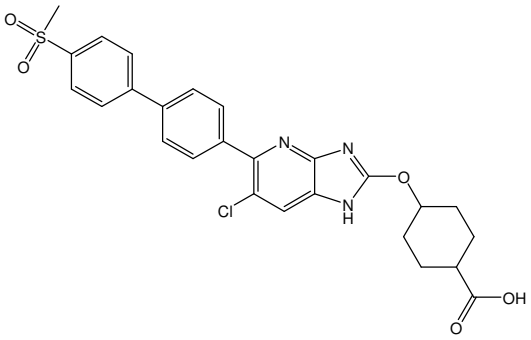
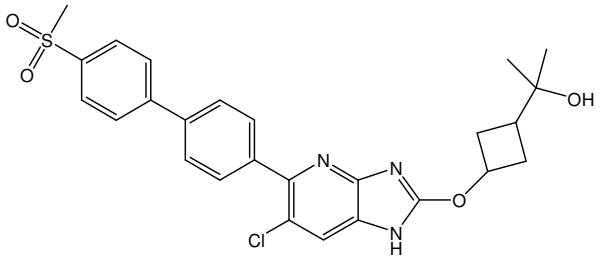
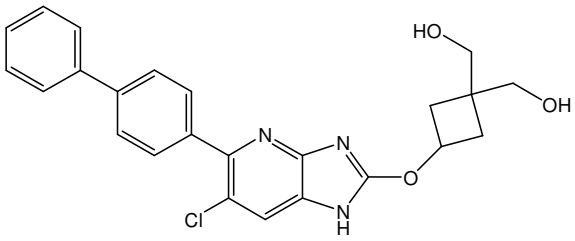
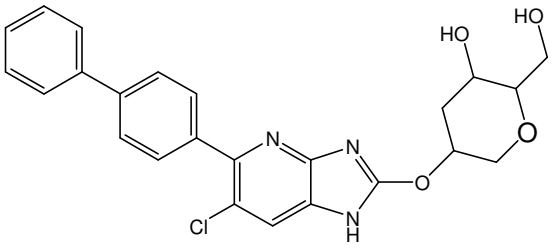
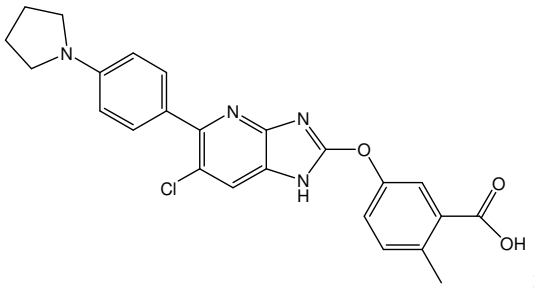
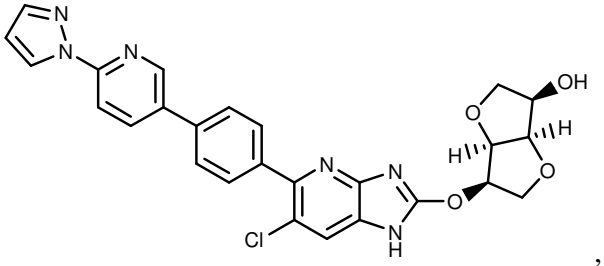
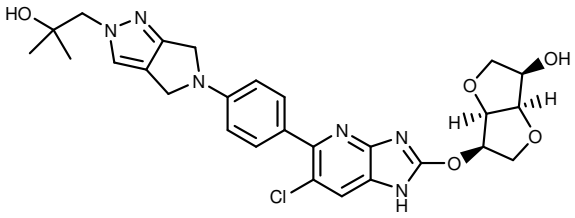
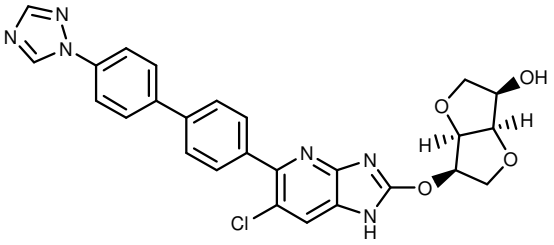
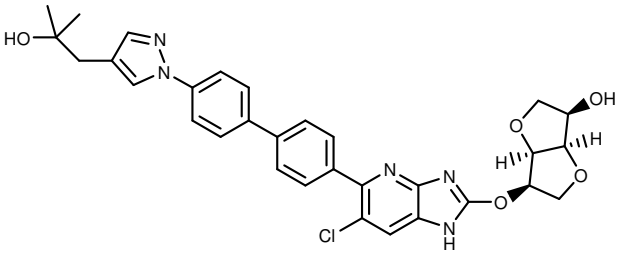
,



,



,


,

,

,

,

;

,

,

,

y ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alqu", tales como alcoxi, alcanoílo, se refiere a cadenas de carbono de hasta 10 carbonos que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo,

etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y similares.

"Alquenilo" se refiere a cadenas de carbono de hasta 10 carbonos que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. En una realización de la presente invención, alquenilo es vinilo.

"Alquinil" se refiere a cadenas de carbono de hasta 10 carbonos que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de los mismos. En una realización, alquinilo C_{2-8} se refiere a una cadena de carbono con 2 a 8 carbonos que contiene un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. En una realización de la presente invención, alquinilo es etinilo. En otra realización, alquinilo es propargilo.

"Cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos o puenteados saturados, teniendo cada uno de 3 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y decahidronaftilo, y similares. En una realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona entre ciclopentilo y ciclohexilo. En otra realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona entre ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Cicloalquenilo" se refiere a anillos carbocíclicos no aromáticos, mono- o bicíclicos o puenteados, teniendo cada uno de 3 a 14 átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooxtenilo, decahidronaftilo, biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilo, y similares.

"Cicloheteroalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos no aromáticos, mono- o bicíclicos o puenteados saturados, teniendo cada uno de 2 a 14 átomos de carbono y que contienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. En una realización, cicloheteroalquilo C_{2-10} se refiere a anillos carbocíclicos no aromáticos, mono- o bicíclicos o puenteados saturados, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y que contienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Los ejemplos de cicloheteroalquilo incluyen tetrahidrofuranoílo, azetidinilo, perhidroazepinilo, dihidrofuranilo, dioxanilo, oxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, oxatiolanilo, ditiolanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, dioxidoisotiazolidinilo, azacicloheptilo, diazobiciclo[3,2,1]-octano y hexahidroindazolilo. El anillo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en los carbonos del anillo y/o los nitrógenos del anillo. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquilo se selecciona entre piperidina, pirrolidina, oxazolidina, 1,3-oxazolidina-2,4-diona, tiazolidina, 1,3-

tiazolidina-2,4-diona, imidazolidina e hidantoína, y similares. En otra realización de la presente invención cicloheteroalquilo se selecciona entre: morfolina, pirrolidina, piperazina y piperidina. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es pirrolidina.

En otra realización, cicloheteroalquilo C_{2-10} es un anillo carbocíclico no aromático, bicíclico saturado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre O. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es dianhidro-manitol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es 1, 4:3, 6-dianhidro-manitol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es 1, 4:3, 6-dianhidro-D-manitol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es hexahidrofuro[3,2-b]furano. En una clase de esta realización, cicloheteroalquilo es 2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano.

"Cicloheteroalquenilo" se refiere a anillos no aromáticos mono- o bicíclicos o puenteados teniendo cada uno de 2 a 14 átomos de carbono que contienen al menos un doble enlace y que contienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Los ejemplos de cicloheteroalquenilo incluyen 1,2,4-oxadiazol-5-ona, 1,2,4-tiadiazol-5-ona, 1,2,4-triazol-3-ona y 1,2,3,6-tetrahidropiridina, dihidro-1,3,4-oxadiazol y [1,6]-dihidropiridina y similares. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquenilo es dihidro-1,3,4-oxadiazol. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquenilo es [1,6]-dihidropiridina.

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

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

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

otra realización de la presente invención, arilo es fenilo, naftaleno, indano y 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno. En una clase de esta realización, arilo es fenilo y naftaleno. En otra clase de esta realización, arilo es fenilo. En otra clase de esta realización, arilo es naftaleno.

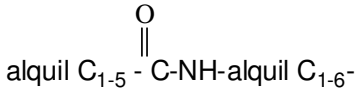
"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono y que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S, en el que al menos uno de los anillos que contienen heteroátomos es aromático. Por lo tanto, heteroarilo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

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

Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R^1, R^a, etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en

cada caso diferente. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Una línea ondulada a través de un enlace en un sustituyente variable representa el punto de unión.

En la nomenclatura convencional usada a lo largo de toda esta descripción, en primer lugar se describe la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino alquilo C_{1-5} C_{1-6} es equivalente a:



En los compuestos de elección de la presente invención, un experto en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R^1, R^2, etc., se seleccionarán de acuerdo con principios bien conocidos de la conectividad y estabilidad de la estructura química.

El término "sustituido" se considerará que incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado. Cuando se describen o reivindican múltiples restos de sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos de sustituyentes descritos o reivindicados, de forma individual o múltiple. Por independientemente sustituido, se refiere a que los sustituyentes (dos o más) pueden ser iguales o diferentes.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden aparecer de este modo en forma de racematos o mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas estas formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos, y a menos que se especifique otra cosa, pretenden incluir los isómeros geométricos E y Z.

Los tautómeros se definen como compuestos que experimentan rápidos desplazamientos de protones de un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Un ejemplo de este tipo puede ser una cetona y su forma enol conocida en forma de tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como una mezcla de los mismos, se incluyen con compuestos de Fórmula I.

En los compuestos de fórmula general I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra de forma predominante en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula estructural I. Por ejemplo, las formas isotópicas diferentes de hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H). El protio es el isótopo de hidrógeno

predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento de deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos dentro de la fórmula estructural I, pueden prepararse sin demasiada experimentación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en este documento usando los reactivos y/o intermedios enriquecidos con isótopos apropiados.

Los compuestos de Fórmula I pueden estar separados en pares diastereoméricas de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccional en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenido de este modo puede separarse en estereoisómeros individuales mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de una amina ópticamente activa en forma de un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral.

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

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolvente orgánicos comunes. Dichos solvatos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Es preferible generalmente administrar compuestos de la presente invención como formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales por cualquiera de varios procedimientos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccional de sales diastereoméricas.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas o ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina,

etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye adicionalmente todas las sales aceptables, tales como acetato, trifluoroacetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, bromuro de metilo, bromuro, nitrato de metilo, edetato de calcio, sulfato de metilo, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclohidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tanato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isotionato, trietyoduro, lactato, panoato, valerato, y similares, que pueden usarse como una forma farmacéutica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis o pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida o de profármacos.

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

Los compuestos de la presente invención son activadores de la proteína cinasa activada por AMP. Los procedimientos de tratamiento de la presente invención comprenden un procedimiento de activación de la proteína cinasa activada por AMPK y tratamiento de enfermedades mediadas por la proteína cinasa activada por AMPK administrando a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de la presente invención que activa la proteína cinasa activada por AMPK.

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima heterotrimérica compuesta por una subunidad α catalítica y subunidades β y γ reguladoras. Hay dos genes que codifican isoformas de tanto las subunidades α como β ($\alpha1$, $\alpha2$, $\beta1$ y $\beta2$) y tres genes que codifican isoformas de la subunidad γ ($\gamma1$, $\gamma2$ y $\gamma3$) que conducen a 12 combinaciones heterotriméricas posibles. La isoforma $\alpha2$ se encuentra predominantemente en AMPK de músculo esquelético y cardíaco; tanto las isoformas $\alpha1$ como $\alpha2$ se encuentran en AMPK hepático; mientras que en células β de islotes pancreáticos predomina la AMPK de isoforma $\alpha1$. En particular, los compuestos de fórmula estructural I son activadores de al menos una isoforma heterotrimérica de la proteína cinasa activada por AMP.

Un “activador” es un compuesto que tanto aumenta la actividad (fosforilación de sustratos en la dirección 3’) de AMPK completamente fosforilada como que aumenta la fosforilación de AMPK.

Los compuestos de la presente invención son eficaces en el tratamiento y la prevención

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

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

Por tanto, los compuestos de fórmula I pueden usarse para la preparación de un medicamento para tratar una o más de las enfermedades anteriores.

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

Los compuestos también pueden usarse para preparar un medicamento para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades anteriores.

Se espera que los compuestos sean eficaces en la reducción de glucosa y lípidos en pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos que tienen alterada la tolerancia a la glucosa y/o están en una afección pre-diabética. Los compuestos pueden mejorar hiperinsulinemia, que frecuentemente se produce en pacientes diabéticos o pre-diabéticos, modulando las oscilaciones en el nivel de glucosa en suero que frecuentemente se producen en estos pacientes. Los compuestos también pueden ser eficaces en el tratamiento de o la reducción de resistencia a la insulina. Los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento de o la prevención de diabetes gestacional.

Los compuestos, composiciones, procedimientos y medicamentos como se describen en este documento también pueden ser eficaces en reducir los riesgos de secuelas adversas asociadas a síndrome metabólico y en reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, retrasar la aparición de aterosclerosis y/o reducir el riesgo de secuelas de aterosclerosis. Las secuelas de aterosclerosis incluyen angina, claudicación, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otros.

Manteniendo la hiperglucemia bajo control, los compuestos también pueden ser eficaces en retrasar o prevenir reestenosis vascular y retinopatía diabética.

Los compuestos de la presente invención también pueden tener utilidad en mejorar o restaurar la función de células β de manera que puedan ser útiles en el tratamiento de diabetes de tipo 1 o en retrasar o prevenir un paciente con diabetes de tipo 2 que necesita terapia con insulina.

Otras consecuencia posibles del tratamiento con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: 1) una disminución en la síntesis de ácidos grasos; 2) un aumento en la oxidación de ácidos grasos y cetogénesis; 3) una disminución en la síntesis de colesterol, lipogénesis y síntesis de triglicéridos; 4) una disminución en los niveles y la concentración de glucosa en sangre; 5) una mejora en la homeostasis de la glucosa; 6) una normalización del metabolismo de la glucosa; 7) una disminución en la tensión arterial; 8) un aumento en HDL; 9) una disminución en los triglicéridos en plasma; 10) una disminución en los ácidos grasos libres; 11) una disminución en la salida de glucosa hepática; 12) una mejora en la acción de la insulina; 13) una disminución en la tensión arterial; 14) una mejora en la sensibilidad a insulina; 15) una supresión de la salida de glucosa hepática; 15) una inhibición de la lipogénesis de novo; 16) estimulación de la captación de glucosa por músculo; 17) modulación de la secreción de insulina por células β pancreáticas; y 16) una disminución en el peso corporal.

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

Un aspecto de la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento y el control de dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles de HDL bajos, niveles de LDL altos, hiperlipidemia y/o hipertrigliceridemia que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I. El compuesto puede usarse solo o ventajosamente puede administrarse con un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina o ZD-4522. El compuesto también puede usarse ventajosamente en combinación con otros fármacos hipolipemiantes tales como inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ésteres de estanol, glucósidos de esterol tales como tiquesida y azetidinonas tales como ezetimiba), inhibidores de ACAT (tales como avasimiba),

inhibidores de CETP (por ejemplo, anacetrapib, torcetrapib y aquellos descritos en las solicitudes publicadas WO2005/100298, WO2006/014413 y WO2006/014357), niacina y agonistas de receptores de niacina, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores del transporte de triglicéridos microsómicos e inhibidores de la recaptación de ácidos biliares. Estos tratamientos de combinación pueden ser eficaces para el tratamiento o el control de una o más afecciones relacionadas seleccionadas del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, LDL altos y HDL bajos.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de diabetes de tipo 2 administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de diabetes de tipo 2 administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la diabetes administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento y la prevención de diabetes en sujeto pre-diabético administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de obesidad administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de obesidad administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la obesidad administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento y la prevención de obesidad en sujeto con sobrepeso administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad o trastornos de la alimentación asociados a la ingesta excesiva de alimentos, y complicaciones asociadas a la mima, que incluyen hipertrofia ventricular izquierda, además de tratar o prevenir obesidad en otras especies de mamífero, que incluyen caninos y felinos.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de hiperglucemia administrando los compuestos y

composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de hiperglucemia administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de resistencia a la insulina administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de resistencia a la insulina administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de trastornos de lípidos administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de trastornos de lípidos administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la dislipidemia y trastornos relacionados con trastornos de lípidos administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de aterosclerosis administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de aterosclerosis administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la aterosclerosis administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de hipertensión administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de hipertensión administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de trastornos relacionados con la hipertensión administrando los compuestos y

composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento y la prevención de hipertensión en sujeto pre-hipertenso administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención solos o en combinación.

La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para el tratamiento, control o prevención de síndrome metabólico administrando los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también se refiere a procedimientos y medicamentos para tratar síndrome metabólico administrando los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

Los compuestos de la presente invención en los que al menos uno de T, U, V y W es N o N-óxido tienen el beneficio inesperado de aumento de la potencia en ensayos de activación de enzimas usando el complejo de AMPK humana recombinante (véase el Ejemplo biológico 1) en comparación con compuestos en los que T es CR^3, U es CR^1-, V es CR^2 y W es CR^4.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención en los que al menos uno de T, U, V y W es N o N-óxido tienen el beneficio esperado de unión reducida a proteínas plasmáticas humanas en comparación con compuestos en los que T es CR^3, U es CR^1-, V es CR^2 y W es CR^4. La actividad farmacológica *in vivo* está asociada a la concentración de fármaco sin unir a proteínas plasmáticas. Las proteínas plasmáticas, en virtud de su alta concentración, controlan la concentración de fármaco sin unir a proteínas plasmáticas en plasma y en compartimentos en equilibrio con plasma, atenuando así eficazmente la potencia de fármacos *in vivo* (véase Trainor, G.L. (2007), Expert Opin. Drug Discov. 2(1), 51-64). Una mayor concentración de fármaco sin unir a proteínas plasmáticas produce un aumento en la actividad farmacológica *in vivo*. Debido al aumento de su potencia y su mayor fracción sin unir en plasma, se espera que los compuestos de la presente invención presenten eficacia hipoglucemiante a exposiciones de plasma reducidas.

El término “diabetes” como se usa en este documento incluye tanto diabetes mellitus dependiente de insulina (es decir, DMDI, también conocida como diabetes de tipo 1) como diabetes mellitus no dependiente de insulina (es decir, DMNDI, también conocida como diabetes de tipo 2). La diabetes de tipo 1, o diabetes dependiente de insulina, es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes de tipo 2, o diabetes independiente de insulina (es decir, diabetes mellitus no dependiente de insulina), frecuentemente se produce en medio de niveles normales de insulina, o incluso elevados, y parece ser el resultado de la incapacidad de tejidos para responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 también son obesos. Las composiciones de la presente invención son útiles para tratar tanto diabetes de tipo 1 como de tipo 2. El término “diabetes asociada a la obesidad” se refiere a diabetes producida por obesidad o resultante de obesidad. Las composiciones son especialmente eficaces para tratar diabetes de tipo 2. Las

composiciones de la presente invención también son útiles para tratar y/o prevenir diabetes mellitus gestacional.

La diabetes se caracteriza por un nivel de glucosa en plasma en ayunas superior a o igual a 126 mg/dl. Un sujeto diabético tiene un nivel de glucosa en plasma en ayunas superior a o igual a 126 mg/dl. Un sujeto pre-diabético es alguien que padece prediabetes. La prediabetes se caracteriza por una alteración del nivel de glucosa en plasma en ayunas (GPA) superior a o igual a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl; o intolerancia a la glucosa; o resistencia a la insulina. Un sujeto prediabético es un sujeto con una alteración de la glucosa en ayunas (un nivel de glucosa en plasma en ayunas (GPA) superior a o igual a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl); o intolerancia a la glucosa (un nivel de glucosa en plasma a las 2 horas de $\geq$140 mg/dl y <200 mg/dl); o resistencia a la insulina, produciendo un riesgo elevado de desarrollar diabetes.

El tratamiento de diabetes mellitus se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar un sujeto diabético. Una consecuencia del tratamiento puede ser disminuir el nivel de glucosa en un sujeto con niveles elevados de glucosa. Otra consecuencia del tratamiento puede ser disminuir los niveles de insulina en un sujeto con niveles elevados de insulina. Otra consecuencia del tratamiento puede ser disminuir los triglicéridos en plasma en un sujeto con elevados triglicéridos en plasma. Otra consecuencia del tratamiento es disminuir colesterol LDL en un sujeto con altos niveles de colesterol LDL. Otra consecuencia del tratamiento puede ser aumentar colesterol HDL en un sujeto con bajos niveles de colesterol HDL. Otra consecuencia del tratamiento es aumentar la sensibilidad a insulina. Otra consecuencia del tratamiento puede ser potenciar la tolerancia a la glucosa en un sujeto con intolerancia a la glucosa. Todavía otra consecuencia del tratamiento puede ser disminuir la resistencia a la insulina en un sujeto con elevada resistencia a la insulina o niveles elevados de insulina. La prevención de diabetes mellitus, en particular diabetes asociada a la obesidad, se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para prevenir la aparición de diabetes en un sujeto en necesidad de la misma. Un sujeto en necesidad de prevenir diabetes es un sujeto prediabético que tiene sobrepeso o es obeso.

El término “trastornos relacionados con la diabetes” debería entenderse que significa trastornos que están asociadas a, producidos por o resultantes de diabetes. Ejemplos de trastornos relacionados con la diabetes incluyen lesión retiniana, enfermedad renal y lesión nerviosa.

El término “aterosclerosis” como se usa en este documento engloba enfermedades y afecciones vasculares que son reconocidas y entendidas por médicos en ejercicio en los campos relevantes de la medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad cardíaca coronaria (también conocida como enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad cardíaca isquémica), enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica son todas las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y, por tanto, están englobadas por los términos “aterosclerosis” y “enfermedad aterosclerótica”. La combinación comprendida por una cantidad

terapéuticamente eficaz de un agente contra la obesidad en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antihipertensor puede administrarse para prevenir o reducir el riesgo de manifestación, o reaparición si existe el potencial, de un evento de enfermedad cardíaca coronaria, un evento cerebrovascular o claudicación intermitente. Está previsto que los eventos de enfermedad cardíaca coronaria incluyan muerte por CHD, infarto de miocardio (es decir, un ataque al corazón) y procedimientos de revascularización coronaria. Está previsto que los eventos cerebrovasculares incluyan accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (también conocido como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de enfermedad vascular periférica. El término "evento de enfermedad aterosclerótica" como se usa en este documento pretende englobar eventos de enfermedad cardíaca coronaria, eventos cerebrovasculares y claudicación intermitente. Se pretende que personas que han experimentado previamente uno o más eventos de enfermedad aterosclerótica no mortales sean aquellos para los que existen las posibilidades de reaparición de un evento tal. El término "trastornos relacionados con la aterosclerosis" debería entenderse que significa trastornos asociados a, producidos por o resultantes de aterosclerosis.

El término "hipertensión" como se usa en este documento incluye hipertensión esencial, o primaria, en la que la causa es desconocida o en la que la hipertensión es debida a más de una causa, tal como cambios tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos; e hipertensión secundaria en la que la causa es conocida. Las causas de hipertensión secundaria incluyen, pero no se limitan a, obesidad; enfermedad renal; trastornos hormonales; uso de ciertos fármacos tales como anticonceptivos orales, corticosteroides, ciclosporina y similares. El término "hipertensión" engloba hipertensión arterial, en la que tanto los niveles de tensión sistólica como diastólica son elevados ($\geq$140 mm de Hg/$\geq$90 mm de Hg), e hipertensión sistólica aislada, en la que sólo la tensión sistólica es elevada a más de o igual a 140 mm de Hg, mientras que la tensión diastólica es inferior a 90 mm de Hg. La tensión arterial normal puede definirse como inferior a 120 mm de Hg sistólicos e inferior a 80 mm de Hg diastólicos. Un sujeto hipertenso es un sujeto con hipertensión. Un sujeto pre-hipertenso es un sujeto con una tensión arterial que está entre 120 mm de Hg frente a 80 mm de Hg y 139 mm de Hg frente a 89 mm de Hg. Una consecuencia del tratamiento es disminuir la tensión arterial en un sujeto con hipertensión arterial. Tratamiento de hipertensión se refiere a la administración de los compuestos y combinaciones de la presente invención para tratar hipertensión en un sujeto hipertenso. Tratamiento de trastorno relacionado con la hipertensión se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar el trastorno relacionado con la hipertensión. La prevención de hipertensión, o un trastorno relacionado con la hipertensión, se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto pre-hipertenso para prevenir la aparición de hipertensión o un trastorno relacionado con la hipertensión. Los trastornos relacionados con la hipertensión en este documento están asociados a, son producidos por, o resultan de hipertensión.

Ejemplos de trastornos relacionados con la hipertensión incluyen, pero no se limitan a: enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular.

Las dislipidemias y los trastornos de lípidos son trastornos del metabolismo de los lípidos que incluye diversas afecciones caracterizadas por concentraciones anormales de uno o más lípidos (es decir, colesterol y triglicéridos) y/o apolipoproteínas (es decir, apolipoproteínas A, B, C y E) y/o lipoproteínas (es decir, los complejos macromoleculares formados por el lípido y la apolipoproteína que permiten que los lípidos circulen en sangre, tales como LDL, VLDL y IDL). La hiperlipidemia está asociada a niveles anormalmente altos de lípidos, colesterol LDL y VLDL y/o triglicéridos. Tratamiento de dislipidemia se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto dislipidémico. Prevención de dislipidemia se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto pre-dislipidémico. Un sujeto pre-dislipidémico es un sujeto con niveles de lípidos superiores a los normales, que todavía no es dislipidémico.

Los términos “trastornos relacionados con la dislipidemia” y “trastornos relacionados con trastornos de lípidos” deberían entenderse que significan trastornos asociados a, producidos por o resultantes de dislipidemia o trastornos de lípidos. Ejemplos de trastorno relacionado con la dislipidemia y trastornos relacionados con trastornos de lípidos incluyen, pero no se limitan a: hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de lipoproteína alta densidad (HDL), altos niveles de lipoproteína de baja densidad en plasma (LDL), aterosclerosis y sus secuelas, enfermedad de las arterias coronarias o de la arteria carótida , infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

El término “obesidad” como se usa en este documento es una afección en la que hay un exceso de grasa corporal. La definición funcional de obesidad se basa en el índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso corporal por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). “Obesidad” se refiere a una afección por la que un sujeto de otro modo sano tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a o igual a 30 kg/m^2, o una afección por la que un sujeto con al menos una co-morbilidad tiene un IMC superior a o igual a 27 kg/m^2. Un “sujeto obeso” es un de sujeto de otro modo sano con un índice de masa corporal (IMC) superior a o igual a 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un IMC superior a o igual a 27 kg/m^2. Un sujeto con sobrepeso es un sujeto en riesgo de obesidad. Un “sujeto en riesgo de obesidad” es un sujeto de otro modo sano con un IMC de 25 kg/m^2 a menos de 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un IMC de 25 kg/m^2 a menos de 27 kg/m^2.

Los elevados riesgos asociados a la obesidad se producen a un menor índice de masa corporal (IMC) en asiáticos. En los países asiáticos, que incluyen Japón, la “obesidad” se refiere a una afección por la que un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad, que requiere reducción de peso o que mejoraría en la reducción de

peso, tiene un IMC superior a o igual a 25 kg/m^2. En los países asiáticos, que incluyen Japón, un "sujeto obeso" se refiere a un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad, que requiere reducción de peso o que mejoraría en la reducción de peso, con un IMC superior a o igual a 25 kg/m^2. En el Pacífico asiático, un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto con un IMC superior a 23 kg/m^2 a menos de 25 kg/m^2.

Como se usa en este documento, el término "obesidad" pretende englobar todas las definiciones anteriores de obesidad.

Las co-morbilidades inducidas por la obesidad o relacionadas con la obesidad incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus, diabetes mellitus no dependiente de insulina - tipo 2, diabetes asociada a la obesidad, intolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hipertensión asociada a la obesidad, hiperuricemia, gota, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de la apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, hígado graso; infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, trastornos ortopédicos, artritis deformante, lumbodinia, emmeniopatía e infertilidad. En particular, las co-morbididades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño y otras afecciones relacionadas con la obesidad.

Tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Una consecuencia del tratamiento puede ser reducir el peso corporal de un sujeto obeso con respecto al peso corporal de ese sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otra consecuencia del tratamiento puede ser prevenir la recuperación de peso corporal del peso corporal previamente perdido como resultado de dieta, ejercicio o farmacoterapia. Otra consecuencia del tratamiento puede ser disminuir la aparición de y/o la gravedad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede producir adecuadamente una reducción en la ingesta de alimentos o calorías por el sujeto, que incluye una reducción en la ingesta de alimentos total, o una reducción de la ingesta de componentes específicos de la dieta tales como hidratos de carbono o grasas; y/o la inhibición de la absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y en la reducción de peso en pacientes en necesidad de la misma. El tratamiento también puede producir una alteración de la tasa metabólica, tal como un aumento en la tasa metabólica, en vez de o además de una inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y/o en la minimización de la resistencia metabólica que normalmente resulta de pérdida de peso.

Prevención de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad. Una consecuencia de la prevención puede ser reducir el peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad con respecto al peso corporal del sujeto

inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otra consecuencia de la prevención puede ser prevenir la recuperación de peso corporal del peso corporal previamente perdido como resultado de dieta, ejercicio o farmacoterapia. Otra consecuencia de la prevención puede ser prevenir la obesidad que se produce si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Otra consecuencia de la prevención puede ser disminuir la aparición y/o gravedad de trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Además, si el tratamiento es comenzado en sujetos ya obesos, tal tratamiento puede prevenir la aparición, progresión o gravedad de trastornos relacionados con la obesidad tales como, pero no se limitan a, arteriosclerosis, diabetes de tipo II, poliquistosis ovárica, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colelitiasis.

Los trastornos relacionados con la obesidad en este documento están asociados a, producidos por o resultan de obesidad. Ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen comer en exceso y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, mama, próstata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, ritmos anormales del corazón y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, muerte súbita, accidente cerebrovascular, poliquistosis ovárica, craneofaringioma, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos deficientes en GH, variante normal de talla baja, síndrome de Turner y otras afecciones patológicas que muestran actividad metabólica reducida o una disminución del gasto de energía en reposo como porcentaje de la masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Otros ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad son síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductora tal como infertilidad, hipogonadismo en hombres e hirsutismo en mujeres, trastornos de la motilidad gastrointestinal tales como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios tales como síndrome de obesidad-hipoventilación (síndrome de Pickwickian), trastornos cardiovasculares, inflamación tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, lumbalgia, enfermedad de la vesícula biliar, gota y cáncer de riñón. Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir el riesgo de consecuencias secundarias de obesidad, tal como reducir el riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

Los compuestos de fórmula I también son útiles para tratar o prevenir obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en gatos y perros. Como tal, el término “mamífero” incluye animales de compañía tales como gatos y perros.

El término “síndrome metabólico”, también conocido como síndrome X, se define en el

tercer informe del Panel de expertos sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol alto en sangre en adultos del Programa de educación nacional sobre colesterol (Panel III de tratamiento de adultos, o ATP III), Instituto nacional de la salud, 2001, publicación de NIH nº 01-3670. E.S. Ford y col., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pág. 356-359. Brevemente, se define que una persona tienen síndrome metabólico si la persona tiene tres o más de los siguientes trastornos: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, hipertensión arterial y glucosa alta en plasma en ayunas. Los criterios para esto se definen en ATP-III. Tratamiento del síndrome metabólico se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con síndrome metabólico. Prevención de síndrome metabólico se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con dos de los trastornos que definen síndrome metabólico. Un sujeto con dos de los trastornos que definen síndrome metabólico es un sujeto que ha desarrollado dos de los trastornos que definen síndrome metabólico, pero que todavía no ha desarrollado tres o más de los trastornos que definen síndrome metabólico.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se identifica basándose en el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) y el espesor de pared relativo (EPR). El índice de masa ventricular izquierda se define como la masa ventricular izquierda en gramos dividida entre el área superficial corporal en metros^2. El espesor de pared relativo se define como 2 x espesor de pared posterior /diámetro diastólico final ventricular izquierdo. Valores de IMVI normales son normalmente 85 y EPR normales aproximadamente 0,36. Un sujeto masculino con HVI tiene un IMVI superior a 131 g/m^2; un sujeto femenino con HVI tiene un IMVI superior a 100 g/m^2. Un sujeto con un valor de IMVI elevado es un sujeto masculino con un IMVI entre 85 g/m^2 y 131 g/m^2, o un sujeto femenino con un IMVI entre 85 g/m^2 y 100 g/m^2.

Tratamiento de hipertrofia cardíaca, o hipertrofia ventricular izquierda, se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con hipertrofia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda. Prevención de hipertrofia cardíaca, o hipertrofia ventricular izquierda, se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención para reducir o mantener el IMVI en un sujeto con un valor de IMVI elevado o para prevenir el aumento de IMVI en un sujeto con un valor de IMVI normal.

Una consecuencia del tratamiento de hipertrofia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda puede ser una disminución en la masa ventricular. Otra consecuencia del tratamiento de hipertrofia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda puede ser una disminución en la tasa de aumento de la masa ventricular. Otra consecuencia del tratamiento de hipertrofia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda puede ser una disminución en el espesor de la pared ventricular. Otra consecuencia del tratamiento de hipertrofia cardíaca de hipertrofia ventricular izquierda puede ser la disminución en la tasa de aumento en el espesor de la pared ventricular.

Los términos “administración de” y o “administrar un” compuesto deberían entenderse

que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo o mamífero en necesidad de tratamiento.

La administración del compuesto de fórmula estructural I con el fin de poner en práctica los presente procedimientos de terapia se lleva a cabo administrando una cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I al mamífero en necesidad de tal tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica según los procedimientos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo muy conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el médico o veterinario responsable del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta que va a tratarse, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que sufra el paciente, la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos que el paciente pueda requerir concomitantemente y otros factores en el juicio del médico.

La utilidad de los presentes compuestos en estas enfermedades o trastornos puede demostrarse en modelos de enfermedad de animal de los que se ha informado en la bibliografía.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección que va a tratarse y con el compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. También variará según la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y lo más preferentemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otra parte, en algunos casos puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites.

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

En el caso en el que se emplee una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula I por día. En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1,000 mg, preferentemente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 12,5, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 ó 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término “composición”, como en composición farmacéutica, pretende englobar un producto que

comprende el (los) principio(s) activo(s) y el (los) componente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que representan el vehículo, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinación, complejación o agregación de dos cualquiera o más de los componentes, o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de fórmula I, principio(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

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

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de espray de aerosol de envases presurizados o nebulizadores, o como polvos que pueden formularse y la composición en polvo puede ser inhalada con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Los sistemas de administración preferidos para inhalación son aerosol de inhalación de dosis medidas (MDI), que puede formularse como una suspensión o disolución de un compuesto de fórmula I en propulsores adecuados tales como fluorocarburos o hidrocarburos, y aerosol de inhalación de polvo seco (DPI), que puede formularse como un polvo seco de un compuesto de fórmula I con o sin excipientes adicionales.

Formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, disoluciones, pomadas, geles, lociones, polvos para extender

sobre la piel y similares. Las composiciones farmacéuticas tópicas que contienen los compuestos de la presente invención generalmente incluyen aproximadamente 0,005% al 5% en peso del compuesto activo en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los parches para la piel transdérmicos útiles para administrar los compuestos de la presente invención incluyen aquellos conocidos por aquellos expertos en la materia.

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

Además de las formas de dosificación comunes explicadas anteriormente, los compuestos de fórmula I también pueden administrarse por medios y/o dispositivos de administración de liberación controlada tal como aquellos descritos en las patentes de EE.UU. nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas (incluyendo formulaciones de liberación controlada y de liberación sostenida), píldoras, sellos, polvos, gránulos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo, como un polvo o gránulos o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, que incluye elixires, tinturas, disoluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. Tales composiciones pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de la farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más componentes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si fuera necesario, moldeando el

producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Deseablemente, cada comprimido, sello o cápsula contiene de aproximadamente 0,01 a 1,000 mg, particularmente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 250, 500, 750 y 1.000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse.

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

Ejemplificando, la invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También ejemplificando, la invención es una composición farmacéutica preparada combinando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis puede administrarse en una dosis diaria única o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, basándose en las propiedades del compuesto individual seleccionado para administración, la dosis puede administrarse menos frecuentemente, por ejemplo, semanalmente, dos veces a la semana, mensualmente, etc. La dosificación unitaria será, por supuesto, correspondientemente mayor para la administración menos frecuente.

Si se administra por vías intranasales, vías transdérmicas, por supositorios rectales o vaginales, o por una disolución intravenosa continua, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente a lo largo de toda la pauta de dosificación.

Lo siguiente son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas representativas para los compuestos de fórmula I:

Suspensión inyectable (I.M.)	mg/ml	Comprimido	mg/comprimido
Compuesto de fórmula I	10	Compuesto de fórmula I	25
Metilcelulosa	5,0	Celulosa microcristalina	415
Tween 80	0,5	Povidona	14,0
Alcohol bencílico	9,0	Almidón pregelatinizado	43,5

Cloruro de benzalconio	1,0	Estearato de magnesio	2,5
Agua para inyección a un volumen total de 1 ml			500

Cápsula	mg/cápsula	Aerosol	Por bote
Compuesto de fórmula I	25	Compuesto de fórmula I	24 mg
Polvo de lactosa	573,5	Lecitina, NF líq. conc.	1,2 mg
Estearato de magnesio	1,5	Triclorofluorometano, NF	4,025 g
	600	Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades, trastornos o afecciones para lo que los compuestos de fórmula I son útiles. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Si un compuesto de fórmula I se usa contemporáneamente con uno o varios fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos, además del compuesto de fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o varios principios activos, además de un compuesto de fórmula I. Ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse con un compuesto de fórmula I incluyen, pero no se limitan a: otros agentes antidiabéticos, agentes antidislipidémicos y agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad y agentes anorexígenos, que pueden administrarse por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por proteína cinasa activada por AMPK (AMPK), procedimiento que comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento o en riesgo de desarrollar una enfermedad mediada por AMPK de una cantidad de un activador de AMPK y una cantidad de uno o más principios activos, de forma que juntos proporcionen alivio eficaz.

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

Por tanto, según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un activador de AMPK y uno o más principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AMPK. Por tanto, en otro aspecto o aspecto alternativo de la presente invención se proporciona un producto que comprende un activador de AMPK y uno o más principios activos como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AMPK. Una preparación combinada tal puede ser, por ejemplo, en forma de un paquete

doble.

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

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de diabetes, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, dislipidemia, cáncer, aterosclerosis y trastornos relacionados de la misma, procedimiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de otro agente farmacéutico útiles en el tratamiento de esa afección particular, de forma que juntos proporcionen alivio eficaz.

Agentes farmacéuticos adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

(a) agentes antidiabéticos tales como (1) agonistas de PPARγ tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona (ACTOS); rosiglitazona (AVANDIA); troglitazona; rivoglitazona, BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD, GW-0207, LG-100641, R483 y LY-300512, y similares y compuestos desvelados en los documentos WO97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685 y 03/027112 y SPPAREM (moduladores de PPAR gamma selectivos) tales como T131 (Amgen), FK614 (Fujisawa), netoglitazona, y metaglidasen; (2) biguanidas tales como buformina; metformina; y fenformina, y similares; (3) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como ISIS 113715, A-401674, A-364504, IDD-3, IDD 2846, KP-40046, KR61639, MC52445, MC52453, C7, OC-060062, OC-86839, OC29796, TTP-277BC1 y aquellos agentes desvelados en los documentos WO 04/041799, 04/050646, 02/26707, 02/26743, 04/092146, 03/048140, 04/089918, 03/002569, 04/065387, 04/127570 y US 2004/167183; (4) sulfonilureas tales como acetohexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida; y tolbutamida, y similares; (5) meglitinidas tales como repaglinida, metiglinida (GLUFAST) y nateglinida, y similares; (6) inhibidores de la alfa-glucósido-hidrolasa tales como acarbosa; adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; y MOR 14 y similares; (7) inhibidores de la alfa-amilasa tales como tendamistat, trestatina y Al-3688, y similares; (8)

secretagogos de insulina tales como linoglirida, nateglinida, mitiglinida (GLUFAST), ID1101 A-4166 y similares; (9) inhibidores de la oxidación de ácidos grasos tales como clomoxir y etomoxir, y similares; (10) antagonistas de A2 tales como midaglizol; isaglidol; deriglidol; idazoxan; earoxan; y fluparoxan, y similares; (11) insulina o miméticos de insulina tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina cinc (lente y ultralente); Lys-Pro insulina, GLP-1 (17-36), GLP-1 (73-7) (insulintropina); GLP-1 (7-36)-NH_2) exenatida/exendina-4, exenatida LAR, linaglutida, AVE0010, CJC 1131, BIM51077, CS 872, THO318, BAY-694326, GP010, ALBUGON (GLP-1 fusionada con albúmina), HGX-007 (agonista de Epac), S-23521 y compuestos desvelados en los documentos WO 04/022004, WO 04/37859 y similares; (12) no tiazolidindionas tales como JT-501 y farglitazar (GW-2570/GI-262579), y similares; (13) agonistas duales de PPARα/γ tales como AVE 0847, CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LBM 642, LR-90, LY510919, MK-0767, ONO 5129, SB 219994, TAK-559, TAK-654, 677954 (GlaxoSmithkline), E-3030 (Eisai), LY510929 (Lilly), AK109 (Asahi), DRF2655 (Dr. Reddy), DRF8351 (Dr. Reddy), MC3002 (Maxocore), TY51501 (ToaEiyo), farglitazar, naveglitazar, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar (GALIDA), reglitazar (JT-501), chiglitazar y los desvelados en los documentos WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453; y (14) insulina, miméticos de insulina y otro fármacos sensibilizantes a insulina; (15) agonistas de receptores de VPAC2; (16) moduladores de GLK tales como PSN105, RO 281675, RO 274375 y los desvelados en los documentos WO 03/015774, WO 03/000262, WO 03/055482, WO 04/046139, WO 04/045614, WO 04/063179, WO 04/063194, WO 04/050645 y similares; (17) moduladores de retinoides tales como los desvelados en el documento WO 03/000249; (18) inhibidores de GSK 3beta/GSK 3 tales como 4-[2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorofenil-1H-imidazol-5-il]piridina, CT21022, CT20026, CT-98023, SB-216763, SB410111, SB-675236, CP-70949, XD4241 y aquellos compuestos desvelados en los documentos WO 03/037869, 03/03877, 03/037891, 03/024447, 05/000192, 05/019218 y similares; (19) inhibidores de glucógeno- fosforilasa (HGLPa) tales como AVE 5688, PSN 357, GPi-879, los desvelados en los documentos WO 03/037864, WO 03/091213, WO 04/092158, WO 05/013975, WO 05/013981, US 2004/0220229 y JP 2004-196702, y similares; (20) promotores del consumo de ATP tales como los desvelados en el documento WO 03/007990; (21) combinaciones fijas de agonistas de PPAR γ y metformina tales como AVANDAMET; (22) agonistas de PPAR pan tales como GSK 677954; (23) GPR40 (receptor 40 acoplado a la proteína G) también llamado SNORF 55 tal como BG 700 y los desvelados en los documentos WO 04/041266, 04/022551, 03/099793; (24) GPR119 (receptor 119 acoplado a la proteína G, también llamado RUP3; SNORF 25) tal como RUP3, HGPRBMY26, PFI 007, SNORF 25; (25) antagonistas de receptores 2B de adenosina tales como ATL-618, ATl-802, E3080 y similares;

(26) inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa tales como ST 1327 y ST 1326, y similares; (27) inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa tales como CS-917, MB7803 y similares; (28) antagonistas de glucagón tales como AT77077, BAY 694326, GW 4123X, NN2501 y los desvelados en los documentos WO 03/064404, WO 05/00781, US 2004/0209928, US 2004/029943 y similares; (30) inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa; (31) inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK); (32) activadores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK); (33) agonistas de RXR tales como MC1036, CS00018, JNJ 10166806 y los desvelados en los documentos WO 04/089916, US 6759546 y similares; (34) inhibidores de SGLT tales como AVE 2268, KGT 1251, T1095/RWJ 394718; (35) BLX-1002; (36) inhibidores de la alfa-glucosidasa; (37) agonistas de receptores de glucagón; (38) activadores de glucocinasa; 39) GIP-1; 40) secretagogos de insulina; 41) agonistas de GPR-40 tales como TAK-875, 1-óxido de 5-[4-[[(1R)-4-[6-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilpiridina-3-il]-2,3-dihidro-1H-indeno-1-il]oxi]fenil]isotiazol-3-ol, 1-óxido de 5-(4-((3-(2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)fenil)metoxi)fenil)isotiazol-3-ol, 1-óxido de 5-(4-((3-(2-metil-6-(3-hidroxipropoxi)piridina-3-il)-2-metilfenil)metoxi)fenil)isotiazol-3-ol y 1-óxido de 5-[4-[[3-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-dimetilfenil]fenil]metoxi]fenil]isotiazol-3-ol), y los desvelados en el documento WO 11/078371.

(b) agentes antidislipidémicos tales como (1) secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colesevelem, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®; y Questran®, y similares; (2) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, rosuvastatina (ZD-4522) y otras estatinas, particularmente simvastatina; (3) inhibidores de la HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción de colesterol tales como FMVP4 (Forbes Medi-Tech), KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical), FM-VA12 (Forbes Medi-Tech), FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech), ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de esterol tales como tiquesida; y azetidinonas tales como ezetimiba, y los desvelados en el documento WO 04/005247 y similares; (5) inhibidores de acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimiba, eflucimiba, pactimiba (KY505), SMP 797 (Sumitomo), SM32504 (Sumitomo) y los desvelados en el documento WO 03/091216 y similares; (6) inhibidores de CETP tales como anacetrapib, JTT 705 (Japan Tobacco), torcetrapib, CP 532,632, BAY63-2149 (Bayer), SC 591, SC 795 y similares; (7) inhibidores de la escualeno sintetasa; (8) antioxidantes tales como probucol y similares; (9) agonistas de PPARα tales como beclofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno y gemfibrozilo, GW 7647, BM 170744 (Kowa), LY518674 (Lilly), GW590735 (GlaxoSmithkline), KRP-101 (Kyorin), DRF10945 (Dr. Reddy), NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche, ST1929 (Sigma Tau) MC3001/MC3004 (MaxoCore Pharmaceuticals, gemcabeno calcio, otros derivados de ácido fíbrico tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y los desvelados en el documento US 6.548.538 y similares; (10) moduladores de los receptores de

FXR tales como GW 4064 (GlaxoSmithkline), SR 103912, QRX401, LN-6691 (Lion Bioscience) y los desvelados en los documentos WO 02/064125, WO 04/045511 y similares; (11) moduladores de receptores de LXR tales como GW 3965 (GlaxoSmithkline), T9013137 y XTCO179628 (X-Ceptor Therapeutics/Sanyo), y los desvelados en los documentos WO 03/031408, WO 03/063796, WO 04/072041 y similares; (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas tales como niacina; (13) inhibidores del sistema renina-angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR δ tales como los desvelados en el documento WO 03/024395; (15) inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares tales como BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706 y similares; y secuestrantes de ácidos biliares tales como colesevelam (WELCHOL/ CHOLESTAGEL), colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, (16) agonistas de PPARδ tales como GW 501516 (Ligand, GSK), GW 590735, GW-0742 (GlaxoSmithkline), T659 (Amgen/Tularik), LY934 (Lilly), NNC610050 (Novo Nordisk) y los desvelados en los documentos WO97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493, WO 03/035603, WO 03/072100, WO 03/097607, WO 04/005253, WO 04/007439 y JP10237049, y similares; (17) inhibidores de la síntesis de triglicéridos; (18) inhibidores del transporte de triglicéridos microsómicos (MTTP) tales como implitapida, LAB687, JTT130 (Japan Tobacco), CP346086 y los desvelados en el documento WO 03/072532 y similares; (19) moduladores de la transcripción; (20) inhibidores de la escualeno epoxidasa; (21) inductores de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL); (22) inhibidores de la agregación de plaquetas; (23) inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) agonistas de receptores de niacina que incluyen agonistas de receptores de HM74A; (25) moduladores de PPAR tales como los desvelados en los documentos WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453; (26) cromo unido a niacina como se desvela en el documento WO 03/039535; (27) derivados de ácidos sustituidos desvelados en el documento WO 03/040114; (28) HDL infundido tal como LUV/ETC-588 (Pfizer), APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer), ETC-642 (Pfizer), ISIS301012, D4F (Bruin Pharma), ApoA1 trimérico sintético, Bioral Apo A1 dirigido a células de espuma y similares; (29) inhibidores de IBAT tales como BARI143/HMR145A/ HMR1453 (Sanofi-Aventis, PHA384640E (Pfizer), S8921 (Shionogi) AZD7806 (AstrZeneca), AK105 (Asah Kasei) y similares; (30) inhibidores de Lp-PLA2 tales como SB480848 (GlaxoSmithkline), 659032 (GlaxoSmithkline), 677116 (GlaxoSmithkline) y similares; (31) otros agentes que afectan la composición lípica que incluye ETC1001/ESP31015 (Pfizer), ESP-55016 (Pfizer), AGI1067 (AtheroGenics), AC3056 (Amylin), AZD4619 (AstrZeneca); y

(c) agentes antihipertensores tales como (1) diuréticos tales como tiazidas, que incluyen clortalidona, clortiazida, diclorofenamida, hidroflumetiazida, indapamida e hidroclorotiazida; diuréticos de asa tales como bumetanida, ácido etacrínico, furosemida y torsemida; agentes ahorradores de potasio tales como amilorida y triamtereno; y antagonistas de

aldosterona tales como epironolactona, epirenona y similares; (2) bloqueantes beta-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol y timolol, y similares; (3) bloqueantes de los canales de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridilo, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodepina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina y verapamilo, y similares; (4) inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ACE) tales como benazeprilo; captoprilo; cilazaprilo; delaprilo; enalaprilo; fosinoprilo; imidaprilo; losinoprilo; moexiprilo; quinaprilo; quinaprilato; ramiprilo; perindoprilo; perindroprilo; quaniprilo; espiraprilo; tenocaprilo; trandolaprilo y zofenoprilo, y similares; (5) inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como omapatrilato, cadoxatrilo y ecadotrilo, fosidotrilo, sampatrilato, AVE7688, ER4030 y similares; (6) antagonistas de endotelina tales como tezosentan, A308165, y YM62899, y similares; (7) vasodiladores tales como hidralazina, clonidina, minoxidilo y alcohol nicotinílico, ácido nicotínico o sal del mismo, y similares; (8) antagonistas de receptores de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, pratosartan, tasosartan, telmisartan, valsartan y EXP-3137, FI6828K, y RNH6270, y similares; (9) bloqueantes α/β adrenérgicos como nipradilol, arotinolol y amosulalol, y similares; (10) bloqueantes alfa 1 tales como terazosina, urapidilo, prazosina, bunazosina, trimazosina, doxazosina, naftopidilo, indoramina, WHIP 164 y XEN010, y similares; (11) agonistas alfa 2 tales como lofexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina y guanobenz, y similares; (12) inhibidores de aldosterona y similares; (13) aglutinantes de angiopoyetina-2 tales como los desvelados en el documento WO 03/030833; y

(d) agentes contra la obesidad tales como (1) inhibidores de los transportadores de 5HT (serotonina) tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina e imipramina, y los desvelados en el documento WO 03/00663, además de inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina tales como sibutramina (MERIDIA/REDUCTIL) e inhibidor de la captación de dopamina/inhibidores de la captación de norepinefrina tales como clorhidrato de radafaxina, 353162 (GlaxoSmithkline) y similares; (2) inhibidores de los transportadores de NE (norepinefrina) tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (3) antagonista /agonistas inversos de CB1 (receptor de cannabinoide-1) tales como taranabant, rimonabant (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), AVE1625 (Sanofi-Aventis), BAY 65-2520 (Bayer), SLV 319 (Solvay), SLV326 (Solvay), CP945598 (Pfizer), E-6776 (Esteve), O1691 (Organix), ORG14481 (Organon), VER24343 (Vernalis), NESS0327 (Univ de Sassari/Univ de Cagliari), y los desvelados en las patentes de EE.UU. nº 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.532.237, 5.624.941, 6.028.084 y 6.509.367; y los documentos WO 96/33159, WO97/29079, WO98/31227, WO

98/33765, WO98/37061, WO98/41519, WO98/43635, WO98/43636, WO99/02499, WO00/10967, WO00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO 03/040107, WO 04/096763, WO 04/111039, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/013120, WO 05/000301, WO 05/016286, WO 05/066126 y EP-658546 y similares; (4) agonistas/antagonistas de grelina tales como BVT81-97 (BioVitrum), RC1291 (Rejuvenon), SRD-04677 (Sumitomo), grelina sin acilar (TheraTechnologies) y los desvelados en los documentos WO 01/87335, WO 02/08250, WO 05/012331 y similares; (5) antagonista/agonistas inversos de H3 (histamina H3) tales como tioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)carbamato), clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech) y A331440, y los desvelados en el documento WO 02/15905; y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. y col., Farmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas de receptores de histamina H3 que contienen piperidina (Lazewska, D. y col., Farmazie, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. y col., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. y col., Farmazie, 55:83-6 (2000)) y derivados de proxifan (Sasse, A. y col., J. Med. Chem.. 43:3335-43 (2000)) y moduladores de receptores de histamina H3 tales como los desvelados en los documentos WO 03/024928 y WO 03/024929; (6) antagonistas del receptor de la hormona 1 concentrante de melanina (MCH1R) tales como T-226296 (Takeda), T71 (Takeda/Amgen), AMGN-608450, AMGN-503796 (Amgen), 856464 (GlaxoSmithkline), A224940 (Abbott), A798 (Abbott), ATC0175/AR224349 (Arena Pharmaceuticals), GW803430 (GlaxoSmithkine), NBI-1A (Neurocrine Biosciences), NGX-1 (Neurogen), SNP-7941 (Synaptic), SNAP9847 (Synaptic), T-226293 (Schering Plough), TPI-1361-17 (Saitama Medical School/Universidad de California Irvine) y los desvelados en los documentos WO 01/21169, WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480, WO 04/004611, WO 04/004726, WO 04/011438, WO 04/028459, WO 04/034702, WO 04/039764, WO 04/052848, WO 04/087680; y las solicitudes de patente japonesa nº JP 13226269, JP 1437059, JP2004315511 y similares; (7) agonista/antagonistas de MCH2R (hormona 2R concentrante de melanina); (8) antagonistas de NPY1 (neuropéptido Y Y1) tales como BMS205749, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906 y GI-264879A; y los desvelados en la patente de EE.UU. nº 6.001.836; y los documentos WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89528; (9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5) tales como 152804, S2367 (Shionogi), E-6999 (Esteve), GW-569180A, GW-594884A (GlaxoSmithkline), GW-587081X, GW-548118X; FR 235208; FR226928, FR 240662,

FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, C-75 (Fasgen) LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, S2367 (Shionogi), JCF-104 y H409/22; y aquellos compuestos desvelados en las patentes de EE.UU. nº 6.140.354, 6.191.160, 6.258.837, 6.313.298, 6.326.375, 6.329.395, 6.335.345, 6.337.332, 6.329.395 y 6.340.683; y los documento EP-01010691, EP-01044970 y FR252384; y las publicaciones PCT nº WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849, WO 03/028726, WO 05/014592, WO 05/01493; y Norman y col., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000); (10) leptina tal como leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana metionil recombinante (Amgen); (11) derivados de leptina tales como los desvelados en las patentes nº 5.552.524; 5.552.523; 5.552.522; 5.521.283; y los documentos WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; y WO 96/23520; (12) antagonistas de opioides tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona y naltrexona; y los desvelados en el documento WO 00/21509; (13) antagonistas de orexina tales como SB-334867-A (GlaxoSmithkline); y los desvelados en los documentos WO 01/96302, 01/68609, 02/44172, 02/51232, 02/51838, 02/089800, 02/090355, 03/023561, 03/032991, 03/037847, 04/004733, 04/026866, 04/041791, 04/085403 y similares; (14) agonistas de BRS3 (subtipo 3 de receptor de bombesina); (15) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A) tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623, PD170292, PD 149164, SR146131, SR125180, butabindida y los desvelados en el documento US 5.739.106; (16) CNTF (factores neurotróficos ciliares) tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindida; y PD170292, PD 149164 (Pfizer); (17) derivados de CNTF tales como axokina (Regeneron); y los desvelados en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128 y WO 99/43813; (18) agonistas de GHS (receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento) tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255, y los desvelados en la patente de EE.UU. nº 6358951, las solicitudes de patente de EE.UU. nº 2002/049196 y 2002/022637; y los documentos WO 01/56592 y WO 02/32888; (19) agonistas de 5HT2c (receptor 2c de serotonina) tales como APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals), ATH88651 (Athersys), ATH88740 (Athersys), BVT933 (Biovitrum/GSK), DPCA37215 (BMS), IK264; LY448100 (Lilly), PNU 22394; WAY 470 (Wyeth), WAY629 (Wyeth), WAY161503 (Biovitrum), R-1065, VR1065 (Vernalis/Roche) YM 348; y los desvelados en la patente de EE.UU. nº 3.914.250; y publicaciones PCT 01/66548, 02/36596, 02/48124, 02/10169, 02/44152; 02/51844, 02/40456, 02/40457, 03/057698, 05/000849 y similares; (20) agonistas de Mc3r (receptor de melanocortina

3); (21) agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina 4) tales como CHIR86036 (Chiron), CHIR915 (Chiron); ME-10142 (Melacure), ME-10145 (Melacure), HS-131 (Melacure), NBI72432 (Neurocrine Biosciences), NNC 70-619 (Novo Nordisk), TTP2435 (Transtech) y los desvelados en la publicaciones PCT WO 99/64002, 00/74679, 01/991752, 01/0125192, 01/52880, 01/74844, 01/70708, 01/70337, 01/91752, 01/010842, 02/059095, 02/059107, 02/059108, 02/059117, 02/062766, 02/069095, 02/12166, 02/11715, 02/12178, 02/15909, 02/38544, 02/068387, 02/068388, 02/067869, 02/081430, 03/06604, 03/007949, 03/009847, 03/009850, 03/013509, 03/031410, 03/094918, 04/028453, 04/048345, 04/050610, 04/075823, 04/083208, 04/089951, 05/000339 y el documento EP 1460069, y el documento US 2005049269, y el documento JP2005042839, y similares; (22) inhibidores de la recaptación de monoamina tales como sibutramina (Meridia ®/Reductil®) y sales de los mismos, y aquellos compuestos desvelados en las patentes de EE.UU. nº 4.746.680, 4.806.570 y 5.436.272, y la publicación de patente de EE.UU. nº 2002/0006964, y los documentos WO 01/27068 y WO 01/62341; (23) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como dexfenfluramina, fluoxetina y aquellos en la patente de EE.UU. nº 6.365.633, y los documentos WO 01/27060 y WO 01/162341; (24) agonistas de GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón); (25) topiramato (Topimax®); (26) compuesto 57 de Phytopharm (CP 644673); (27) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (28) agonistas β3 (receptor 3 beta adrenérgico) tales como rafebergron/AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda), CL-316243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals), GW 427353 (clorhidrato de solabegron), trecadrina, Zeneca D7114, N-5984 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly), KT07924 (Kissei), SR 59119A y los desvelados en las patentes de EE.UU. nº 5.705.515, US 5.451.677; y los documentos WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 WO98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953, WO 03/037881, WO 04/108674 y similares; (29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (31) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa) tales como cerulenina y C75; (32) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa) tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafilo, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast, además de aquellos descritos en los documentos WO 03/037432, WO 03/037899; (33) agonistas de la hormona β tiroidea tales como KB-2611 (KaroBioBMS) y los desvelados en el documento WO 02/15845; y la solicitud de patente japonesa nº JP 2000256190; (34) activadores de UCP-1 (proteína 1 sin acoplamiento), 2 ó 3 tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naptalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB) y ácido retinoico; y los desvelados en el documento WO 99/00123; (35) acil-estrógenos tales como oleoil-estrona, desvelada en del Mar-Grasa, M. y col., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (36) antagonistas de receptores de glucocorticoides tales como CP472555 (Pfizer), KB 3305 y los desvelados en los documentos

WO 04/000869, WO 04/075864 y similares; (37) inhibidores de 11β HSD-1 (11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1) tales como BVT 3498 (AMG 331), BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etiltio)-4H-1,2,4-triazol, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-decahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a][11]anuleno y aquellos compuestos desvelados en los documentos WO 01/90091, 01/90090, 01/90092, 02/072084, 04/011410, 04/033427, 04/041264, 04/027047, 04/056744, 04/065351, 04/089415, 04/037251 y similares; (38) inhibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); (39) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, sitagliptina (Januvia), saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP728, LAF237 (vildagliptina), P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, GSK 823093, E 3024, SYR 322, TS021, SSR 162369, GRC 8200, K579, NN7201, CR 14023, PHX 1004, PHX 1149, PT-630, SK-0403; y los compuestos desvelados en los documentos WO 02/083128, WO 02/062764, WO 02/14271, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/005766, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/037327, WO 04/041795, WO 04/071454, WO 04/0214870, WO 04/041273, WO 04/041820, WO 04/050658, WO 04/046106, WO 04/067509, WO 04/048532, WO 04/099185, WO 04/108730, WO 05/009956, WO 04/09806, WO 05/023762, US 2005/043292 y EP 1 258 476; (40) inhibidores de lipasa tales como tetrahidrolipstatina (orlistat/XENICAL), ATL962 (Alizyme/Takeda), GT389255 (Genzyme/Peptimmune)Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, teasaponina y fosfato de dietilumbeliferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B y RHC 80267, y los desvelados en los documentos WO 01/77094, WO 04/111004 y las patentes de EE.UU. nº 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405.644, 4.189.438 y 4.242.453, y similares; (41) inhibidores de transportadores de ácidos grasos; (42) inhibidores de transportadores de dicarboxilato; (43) inhibidores de transportadores de glucosa; y (44) inhibidores de transportadores de fosfato; (45) compuestos bicíclicos anorexígenos tales como 1426 (Aventis) y 1954 (Aventis), y los compuestos desvelados en los documentos WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747 y WO 03/015769; (46) agonistas de los péptidos YY y PYY tales como PYY336 (Nastech/Merck), AC162352 (IC Innovations/Curis/Amylin), TM30335/TM30338 (7TM Farma), PYY336 (Emisphere Tehcnologies), péptido YY3-36 pegilado, los desvelados en los documentos WO 03/026591, 04/089279 y similares; (47) moduladores del metabolismo de los lípidos tales como ácido maslínico, eritrodiol, ácido ursólico, uvaol, ácido betulínico, betulina y similares, y los compuestos desvelados en el documento WO 03/011267; (48) moduladores de factores de transcripción tales como los desvelados en el documento WO 03/026576; (49) moduladores de Mc5r (receptor de melanocortina 5) tales como los desvelados en los documento WO 97/19952,

WO 00/15826, WO 00/15790, US 2003009204 y similares; (50) factor neutotrófico derivado del cerebro (BDNF), (51) moduladores de Mc1r (receptor de melanocortina 1) tales como LK-184 (Procter & Gamble) y similares; (52) antagonistas de 5HT6 tales como BVT74316 (BioVitrum), BVT5182c (BioVitrum), E-6795 (Esteve), E-6814 (Esteve), SB399885 (GlaxoSmithkline), SB271046 (GlaxoSmithkline), RO-046790 (Roche) y similares; (53) proteína 4 transportadora de ácidos grasos (FATP4); (54) inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tales como CP640186, CP610431, CP640188 (Pfizer); (55) fragmentos de la hormona de crecimiento del extremo C tales como AOD9604 (Monash Univ/Metabolic Pharmaceuticals) y similares; (56) oxintomodulina; (57) antagonistas de receptores de neuropéptidos FF tales como los desvelados en el documento WO 04/083218 y similares; (58) agonistas de amilina tales como Symlin/pramlintida/AC137 (Amylin); (59) extractos de Hoodia y Trichocaulon; (60) BVT74713 y otros supresores del apetito de lípidos del intestino; (61) agonistas de dopamina tales como bupropion (WELLBUTRIN/GlaxoSmithkline); (62) zonisamida (ZONEGRAN/Dainippon/Elan), y similares; y

(e) agentes anorexígenos adecuados para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aminorex, amfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, cicloxedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una clase particularmente adecuada de agente anorexígeno son los derivados de anfetamina halogenados que incluyen clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Derivados de anfetamina halogenados particulares de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fenfluramina y dexfenfluramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: simvastatina, mevastatina, ezetimiba, atorvastatina, sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa, topiramato, naltrexona, bupriopion, fentermina y losartan, losartan con hidroclorotiazida. Antagonistas/agonistas inversos de CB1 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: aquellos descritos en el documento WO03/077847, que incluyen: N-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida y sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos; además de aquellos en el documento WO05/000809, que incluyen los siguientes: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilideno}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo, 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo y 5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)tiofeno-3-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; además de: 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil} azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-

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

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

Inhibidores de ACC-1/2 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)metilo; ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico; 1'-(8-metoxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y 1'-[(4-etoxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y sales y

ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos antagonistas de MCH1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)oxi]fenil}-4-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-{4-[(1-isopropilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 1-[4-(azetidin-3-iloxi)fenil]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-propilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona y 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-(4-{[(2S)-1-etilazetidin-2-il]metoxi}fenil)piridin-2(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

quinazolinona, 5-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 7-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 5-fluoro-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Agonistas de MC4R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1) (5S)-1'-{[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 2) (5R)-1'-{[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)-piperidin-4-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 3) 2-(1'-{[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropanonitrilo; 4) 1'-{[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 5) N-[(3R,4R)-3-({3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1'H,5H-espiro[furo-[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il}carbonil)-4-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina; 6) 2-[3-cloro-1'-({(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-ciclopentil}-carbonil)-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-il]-2-metil-propano-nitrilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antagonistas de receptores de neuroquinina-1 (NK-1) adecuados pueden emplearse favorablemente con los activadores de AMP-cinasa de la presente invención. Los antagonistas de receptores de NK-1 de uso en la presente invención se describen completamente en la materia. Antagonistas de receptores de neuroquinina-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: (±)-(2R3R,2S3S)-N-{[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)-fenil]metil}-2-fenilpiperidin-3-amina; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-

1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina; aperpitant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; y T2763; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

La relación de peso del compuesto de fórmula I con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, si un compuesto de fórmula I se combina con un inhibidor de DPIV, la relación de peso del compuesto de fórmula I con respecto al inhibidor de DPIV oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de fórmula I y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso deberá usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Los compuestos de fórmula estructural I de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas, Intermedios y Ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos en la divulgación contenida en el presente documento, un experto en la materia puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en el presente documento. Los compuestos ilustrados en los ejemplos, sin embargo, no deben interpretarse como que constituyen el único género que se considera como la invención. Los Ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos pueden usarse para preparar estos compuestos. Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las que se han descrito anteriormente en el presente documento. El uso de grupos protectores para las funcionalidades amina y ácido carboxílico para facilitar la reacción deseada y minimizar las reacciones indeseadas está bien documentado. Las condiciones necesarias para retirar grupos protectores se encuentran en libros de texto convencionales, tales como Greene, T, y Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. CBZ y BOC son grupos protectores usados comúnmente en síntesis orgánica, y sus condiciones

de retirada son conocidas para los expertos en la materia. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Se midieron espectros de masas (EM) por ionización por electro nebulización-espectroscopía de masas.

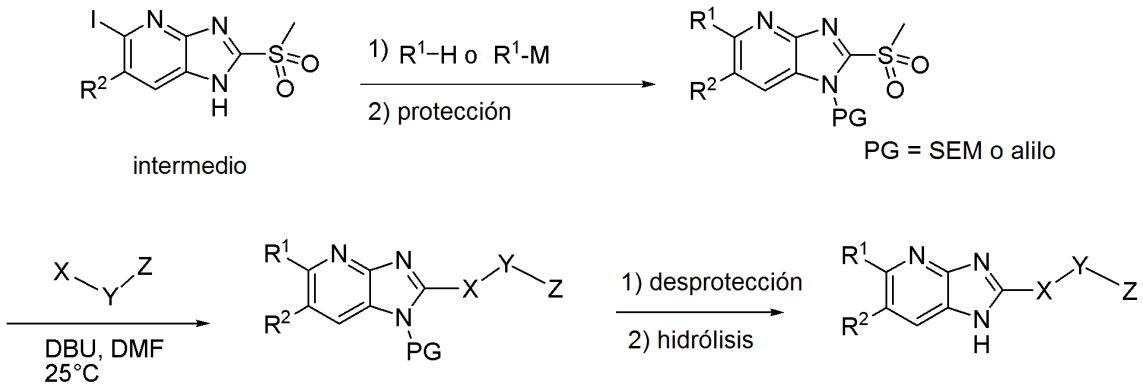
Abreviaturas usadas en la descripción de la preparación de los compuestos de la presente invención: ACN es acetonitrilo; AcOH es ácido acético; C es carbono; CV es volumen o volúmenes de columna; DAST es trifluoruro de (dietilamino)azufre; DBU es 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno; DIBAL-H es hidruro de di-isobutilaluminio; DCM es diclorometano; DIPEA es diisopropiletil amina; DMA es dimetil acetal; DME es 1,2-dimetoxietano; DMF es dimetil formamida; DMSO es dimetilsulfóxido; complejo dppf DCM es complejo 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno diclorometano; Et_2O es éter dietílico; EtOAc es acetato de etilo; dppf es 1,1'-Bis(difenil-fosfino)ferroceno; EtOH es etanol; Et_3N es trietil amina; h es hora u horas; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; ISCO R_f es el Rf deteriminado mediante cromatografía líquida de media presión usando una columna Teledyne ISCO RediSep®; isomanida es 1,4:3,6-Di-anhidro-manitol; KOAc es acetato potásico; L es litro; CL/EM y CL-EM es cromatografía líquida/espectroscopía de masas; KOTMS es trimetilsilanolato potásico; LAH es hidruro de litio y aluminio; M es molar; ml es mililitro; Me es metilo, MeCN es acetonitrilo; MeI es yoduro de metilo; MeMgBr es bromuro de metil magnesio; MeOH es metanol; MgBr es bromuro de magnesio; min es minutos; mmol es milimol o milimoles; m-CPBA es meta cloro per ácido benzoico; MTBE es terc-butil metil éter; N es normal; NaOAc es acetato sódico; NBS es N-bromo succinamida; NIS es N-yodo succinamida; PPh_3 es trifenil fosfina; PhSiH es fenilo silano; % en peso es porcentaje en peso; psi es libras por pulgada cuadrada; TA y ta es temperatura ambiente; Tr es tiempo de retención; Sal de Rochelle es tartrato sódico potásico; SEM es 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEMCl es cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo; TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio; TMS es trimetilsililo; TFA es ácido trifluoroacético; y THF es tetrahidrofurano.

Se realizaron reacciones en microondas (MW) con un Biotage Emrys Optimizer funcionando en modo sencillo en viales de reacción cerrados herméticamente a la temperatura fijada indicada, mantenida constante para el tiempo de reacción designado. Las purificaciones por cromatografía líquida de media presión (MPLC) se realizaron con columnas de fase normal Teledyne ISCO RediSep® preempaquetadas con gel de sílice de 35-60 micrómetros. El sistema de CL-EM contenía un Applied Biosystems API150EX MS, funcionando en un modo de ion positivo, recibiendo un caudal de 0,1 ml/min con un detector de UV Shimadzu, recibiendo un caudal de 0,1 ml/min. A menos que se especifiquen, las condiciones de CL fueron, disolvente A = TFA al 0,03% en acetonitrilo; disolvente B = TFA al 0,05% en agua; caudal = 10 ml/min; columna: Chromolith Performance RP-18e, 100 × 4,6 mm; programa de gradiente: min (% de B) 0 (95), 1,6 (5), 2,6 (5), 2,7 (95), 3,0 (95). A menos que se especifique, los datos de ^1H RMN se

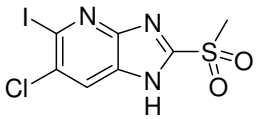
obtuvieron en DMSO-d_6 a 300 o 500 MHz y se registraron espectros en unidades δ con $CD_2HS(O)CD_3$ (δ 2,504) como patrón interno de línea de referencia. Se realizaron microanálisis de C, H, N por los Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, NJ.

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

ESQUEMA GENERAL



INTERMEDIO 1



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

Etapa A 5, 6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina. A una solución de 5-cloro-3-nitropiridin-2-amina (16 g, 92 mmol) en AcOH (70 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (14,8 g 111 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 80 ºC, durante 3 h, se enfrió a ta, se diluyó con MeOH (30 ml) y se filtró. El residuo sólido se lavó con AcOH, agua y después se secó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_5H_3Cl_2N_3O_2$ 208,0, m/e observado: 208,07 $(M+H)^+$ (Tr 1,48/5 min).

Etapa B 5-cloro-6-yodo-3-nitropiridin-2-amina. A una solución de 5,6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (15 g, 72,1 mmol) en AcOH (70 ml) se le añadió yoduro sódico (43,2 g 149,9 mmol). La

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

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

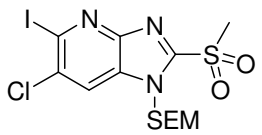
Etapa D 6-cloro-5-yodo-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-b] piridin-2-tiona. Se añadió DMAP (15,4 g, 126 mmol) a una solución en THF (200 ml) de 5-cloro-6-yodopiridin-2,3-diamina (17 g, 63,1 mmol). Después, se añadió gota a gota tiofosgeno (4,9 ml, 63,1 mmol) mediante un embudo de adición, en una atmósfera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

Etapa E 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Una suspensión de 6-cloro-5-yodo-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-b] piridin-2-tiona (11,0 g, 35,3 mmol) y KOH (2,38 g, 42,4 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a ta durante 0,5 h. Después, se añadió yodometano (2,2 ml, 35,3 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h a ta. El etanol se retiró al vacío y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y HCl 2 N (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de un lecho de 100 g de gel de sílice y se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_7H_5ClIN_3S$ 325,56, m/e observado: 325,88 $(M+H)^+$ (Tr 2,05/5 min).

Etapa F 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b] piridina. Se añadió oxona (20,8 g, 33,8 mmol) a una suspensión en acetonitrilo (100 ml)/agua (100 ml) de 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfanil)-1H-imidazo[4,5-b] piridina (5,0 g, 15,4 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 18 h a ta. La suspensión se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y bisulfato sódico saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto

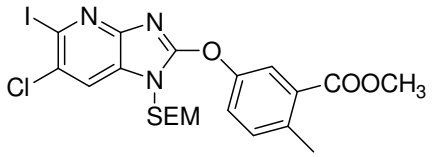
del título en forma de un sólido de color blanco que se usó etapas posteriores sin purificación adicional. La solubilidad imposibilitó la purificación y éste se usó según estaba. CL-EM: calculado para $C_7H_5ClN_3O_2S$ 357,56, m/e observado: 357,07 $(M+H)^+$ (Tr 1,36/4 min) ^{1}H RMN δ (ppm) (DMSO-d□): 8,44 (1 H, s), 3,53 (3 H, s).

INTERMEDIO 2



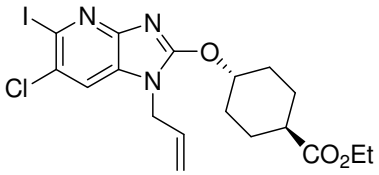
Se añadió 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)- 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-imidazo [4,5-b] piridina SEM-Cl (2,48 ml, 14 mmol) a una solución en THF (100 ml) del Intermedio 1 (5,0 g, 14 mmol) y trietilamina (2,92 ml, 21 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a ta durante 30 min. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho Biotage™ 100G SNAP y empleando un gradiente lineal: EtOAc al 0-20%/hexano y después EtOAc al 20-100%/hexano; proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite transparente. CL-EM: calculado para $C_{13}H_{19}ClN_3O_3SSi$ 487,8, m/e observado: 428,9 $(M+H)^+$ (Tr 2,54/4 min).

INTERMEDIO 3



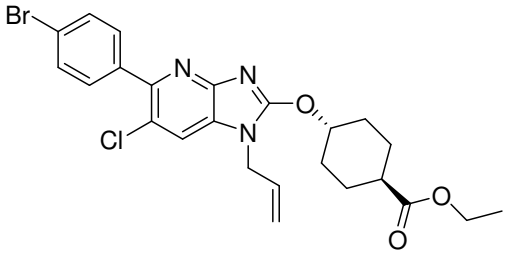
5-[(6-Cloro-5-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il)oxi]-2-metilbenzoato de metilo. Se añadió carbonato de cesio (2,67 g, 8,2 mmol) a una solución en DMA (10 ml) del Intermedio 2 (1,6 g, 3,28 mmol) y 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (0,82 g, 4,92 mmol), a ta, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 15 min, después se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho Biotage™ 100G SNAP y empleando un gradiente lineal: EtOAc al 0-100%/hexano, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{21}H_{25}ClN_3O_4Si$ 573,89, m/e observado: 573,93 $(M+H)^+$ (Tr 2,92/4 min).

INTERMEDIO 4



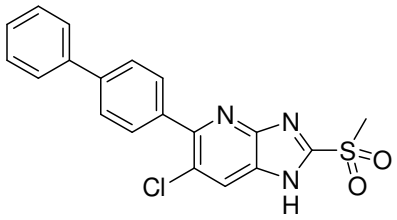
trans-4-[(6-Cloro-5-yodo-1-{prop-2-en-1-il}-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il] oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo. Se añadió hidruro sódico (475 mg, 19,8 mmol) a una solución en DMF del Intermedio 1 (5,9 g, 16,5 mmol) y bromuro de alilo (1,7 ml, 19,8 mmol) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta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

INTERMEDIO 5



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

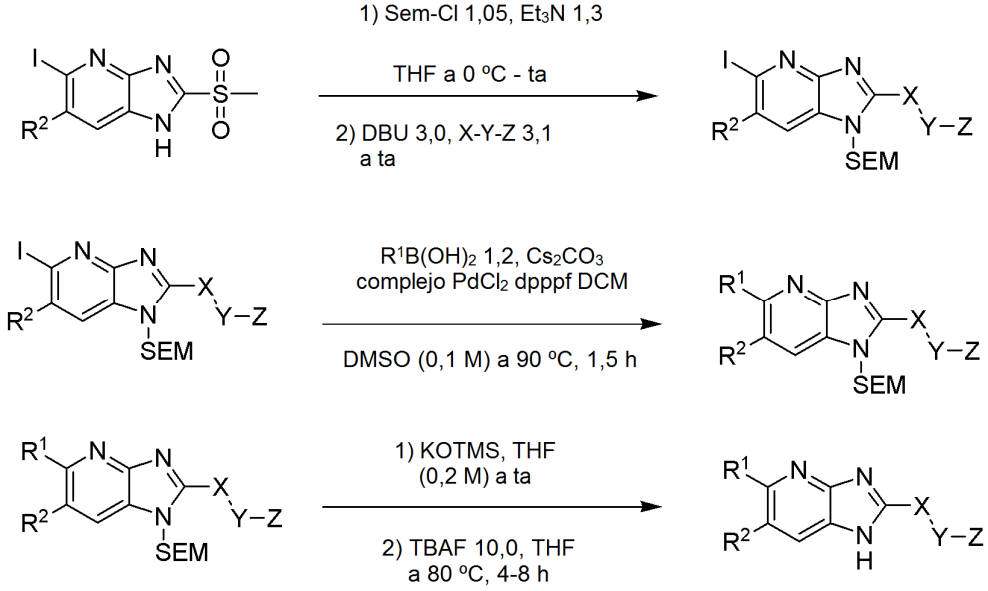
INTERMEDIO 6



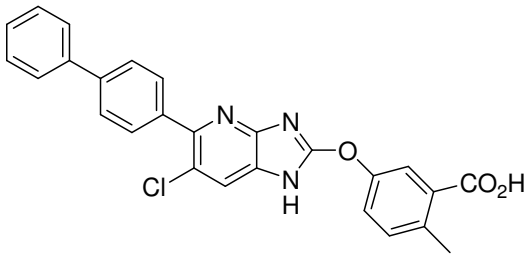
5-(bifenil-4-il)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

El Intermedio 1 (50 g, 140 mmol), ácido 4-bifenilborónico (33,2 g, 168 mmol) y fosfato tripotásico (89 g, 212,3 mmol) se disolvieron en THF (500 ml) y agua (50 ml), después se rociaron con N_2 durante 20 min. Una solución de acetato de paladio (3,14 g, 14,0 mmol) y n-butildiadamantilfosfina (Catacxium A, 10 g, 28 mmol) en THF (30 ml) se roció con N_2 durante 20 minutos, y después se añadió a la mezcla del Intermedio 1, ácido bifenilborónico y base. La reacción se calentó a 45 ºC durante 18 h. Una alícuota adicional de acetato de paladio (3,14 g, 14,0 mmol) y n-butildiadamantilfosfina (Catacxium A, 10 g, 28 mmol) en THF (30 ml) se roció con N_2 durante 20 minutos y se añadió a la mezcla de reacción. Después de 24 h a 45 ºC, la reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se concentró y se trituró con THF/MTBE para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. CL-EM: calculado para $C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$ 383,05; m/e observado: 383,9 $(M+H)^+$ (Tr 2,01/4 min).

ESQUEMA 1



EJEMPLO 1



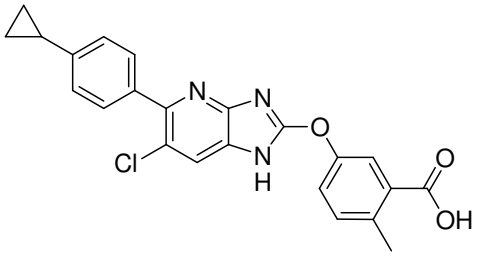
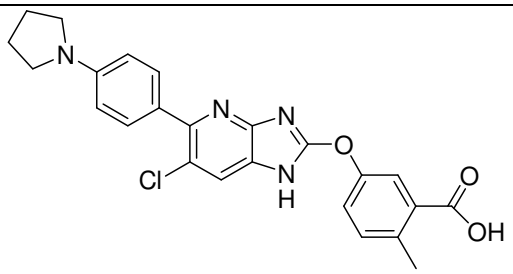
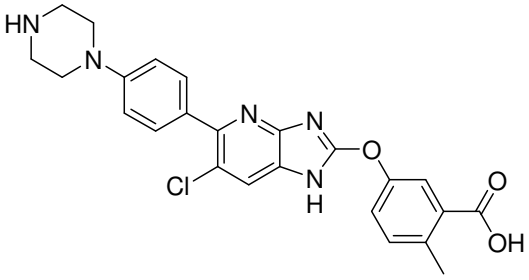
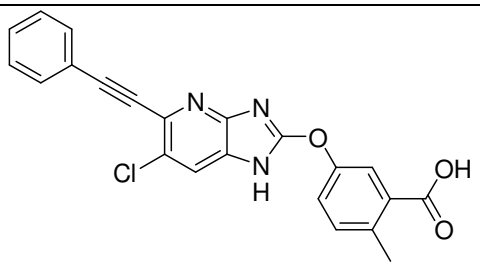
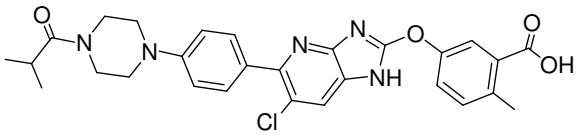
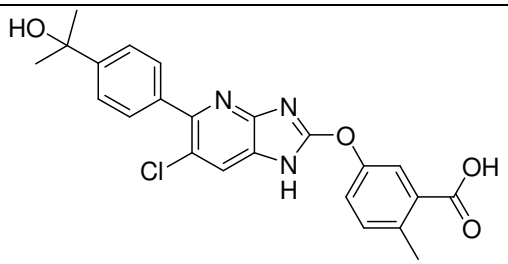
Ácido 5-{[5-(bifenil-4-il)- 6-cloro-1-H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi}-2-metilbenzoico.

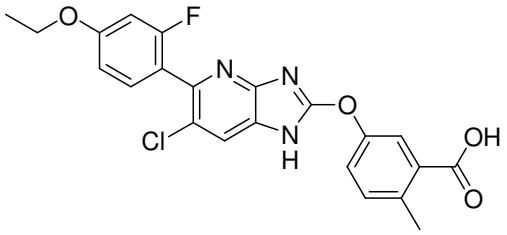
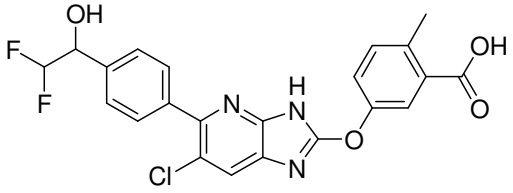
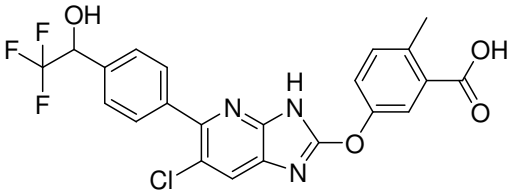
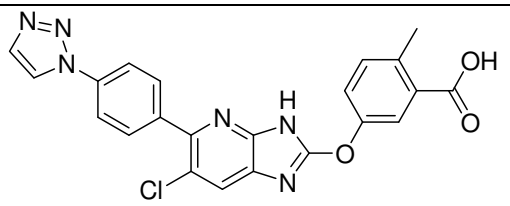
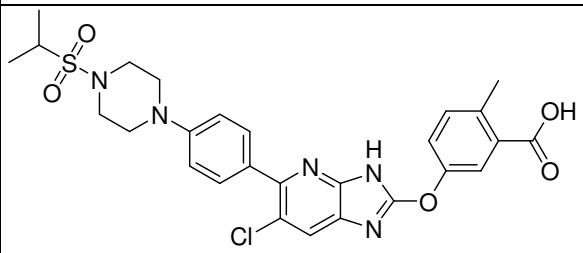
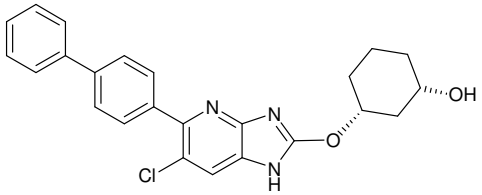
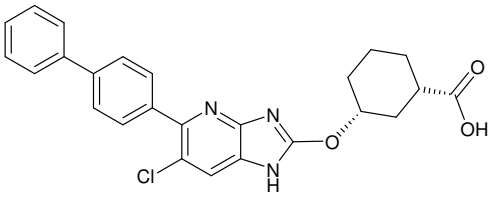
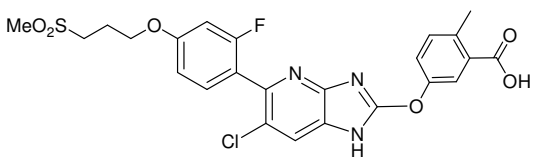
Etapa A. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno-paladio (II) diclorometano (142 mg, 0,17 mmol) a una solución en dioxano (1,8 ml)/agua (0,2 ml) del Intermedio 3 (200 mg, 0,35 mmol), ácido 4-bifenilborónico (104 mg, 0,52 mmol) e hidróxido de litio (20 mg, 0,87 mmol) a ta, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 80 ºC durante 20 min, después se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho Biotage™ 10G SNAP y empleando un gradiente lineal: EtOAc al 0-100%/hexano, proporcionó 5-{[5-(bifenil-4-il)- 6-cloro-1-{ [2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi}-2-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{33}H_{34}ClN_3O_4Si$ 600,18, m/e observado: 600,93 $(M+H)^+$ (Tr 3,2/4 min).

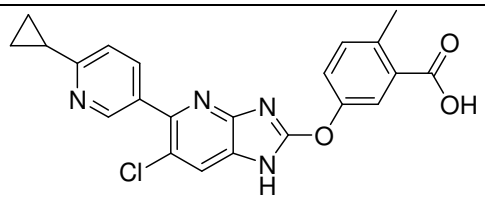
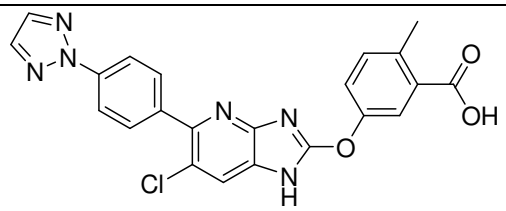
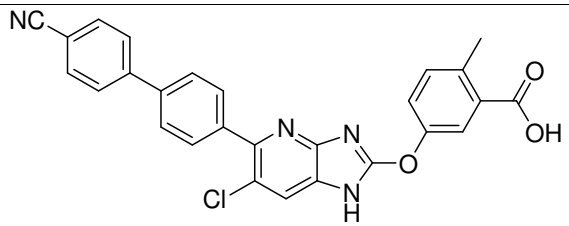
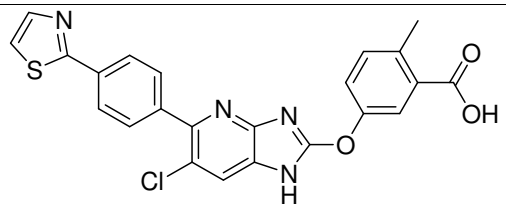
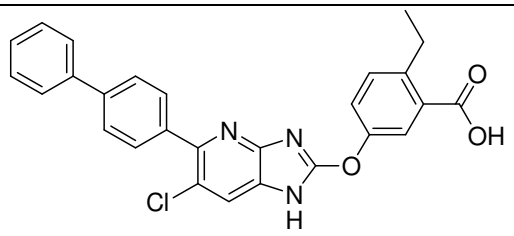
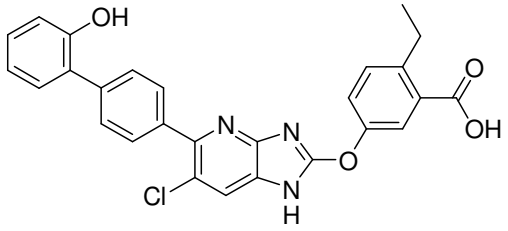
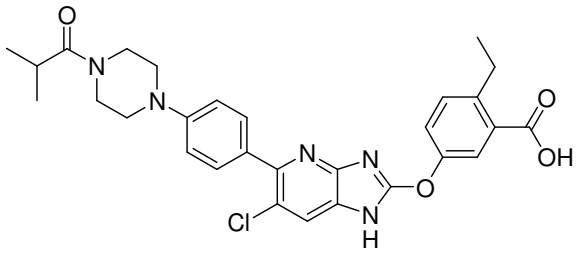
Etapa B. Una solución en ácido fórmico (2,7 ml, 70,4 mmol) de 5-{[5-(bifenil-4-il)- 6-cloro-1-{ [2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi}-2-metilbenzoato de metilo (140 mg, 0,23 mmol) y bisulfato potásico saturado (0,27 ml) se agitó a 80 ºC durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró para dar 5-{[5-(bifenil-4-il)- 6-cloro-1-H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi}-2-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{27}H_{20}ClN_3O_3$ 469,89, m/e observado: 470,2 $(M+H)^+$ (Tr 2,3/4 min).

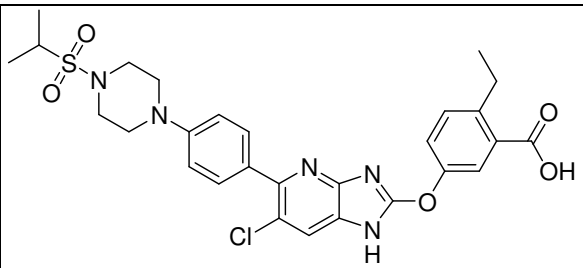
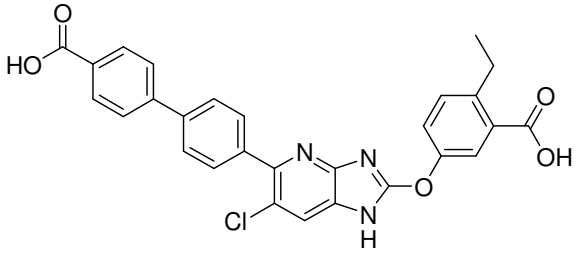
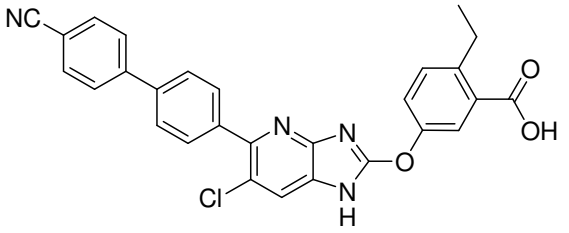
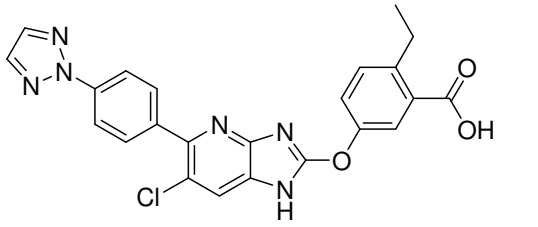
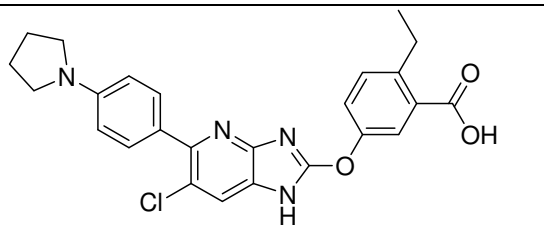
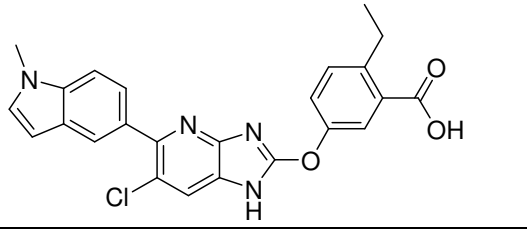
Etapa C. Se añadió KOH 2 N (1,1 ml, 2,2 mmol) a una solución en metanol (10 ml) de 5-{[5-(bifenil-4-il)- 6-cloro-1-H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]oxi}-2-metilbenzoato de metilo (104 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó a 80 ºC durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho Biotage™ 10G SNAP y empleando un gradiente: EtOAc al 0-100%/hexano, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{18}ClN_3O_3$ 455,89, m/e observado: 456,2 $(M+H)^+$ (Tr 2,0/4 min). ^1H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,00 (1H, s), 7,82 (1H,m) 7,79-7,69 (7H, m), 7,48 (2 H, m), 7,38 (2 H, m), 2,56 (3 H, s).

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

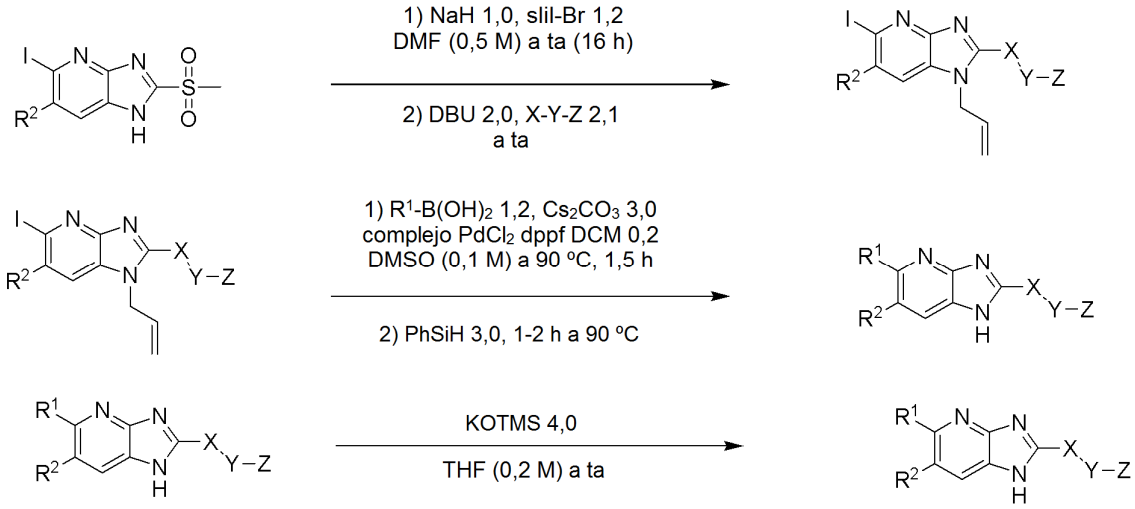
Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
2		419,93
3		448,13
4		464,1
5		404,05
6		534,09
7		437,92

8		441,83
9		460,0
10		478,0
11		447,1
12		570,2
13		420,25
14		448,31
15		534,11

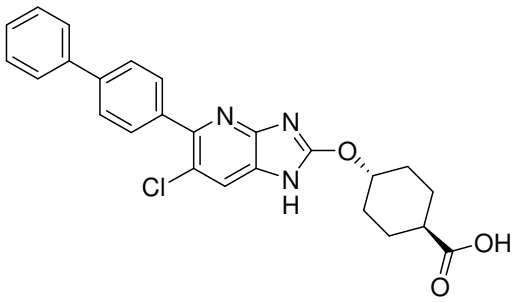
16		421,05
17		447,12
18		481,19
19		463,12
20		470,02
21		485,95
22		548,01

23		584,06
24		514,04
25		494,88
26		461,05
27		463,09
28		447,03

ESQUEMA 2



EJEMPLO 29

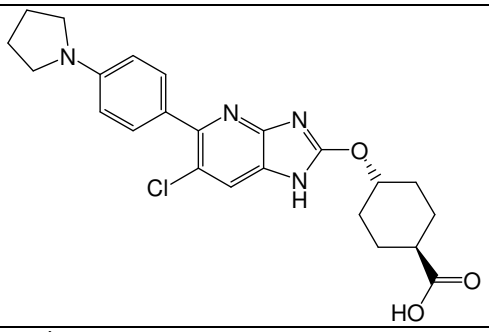
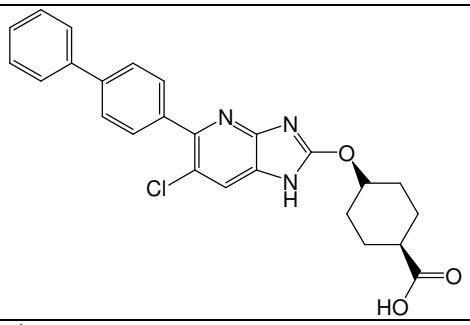
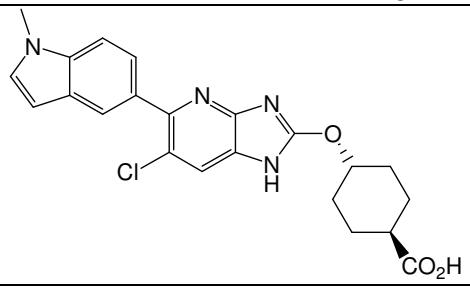


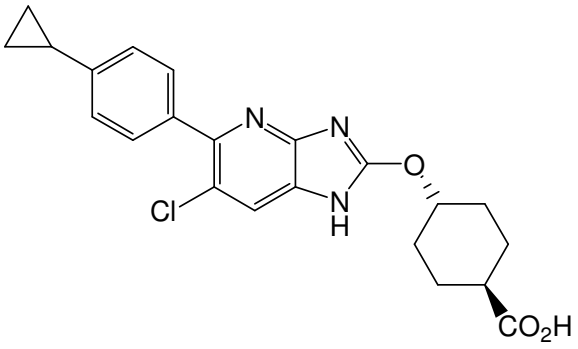
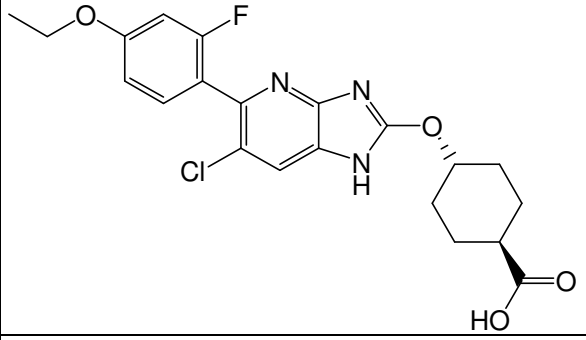
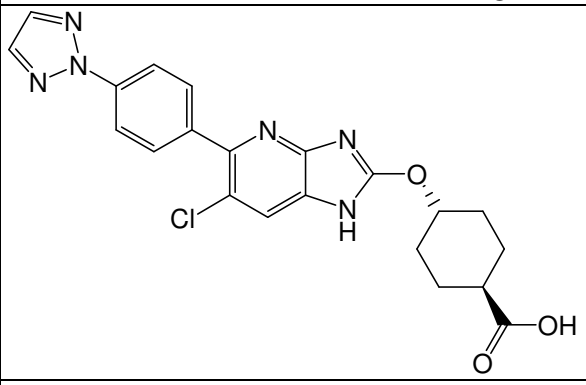
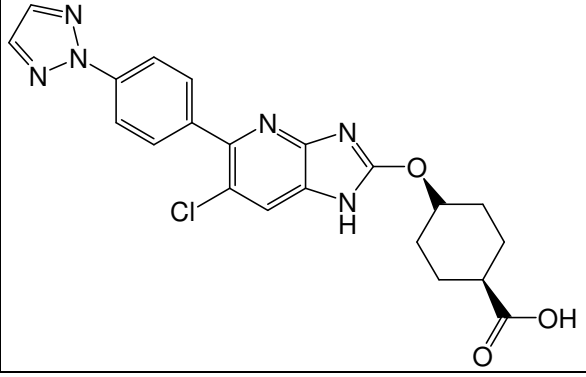
Ácido Trans-4-{ [(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il] oxi}ciclohexanocarboxílico

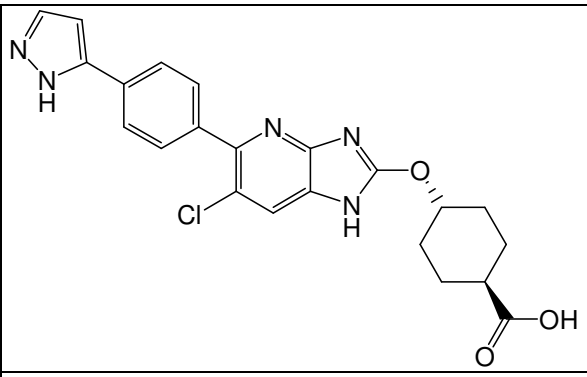
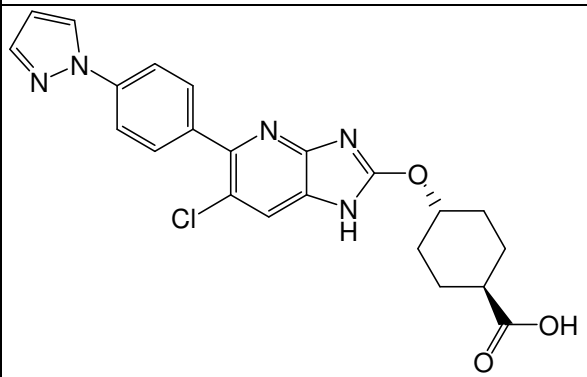
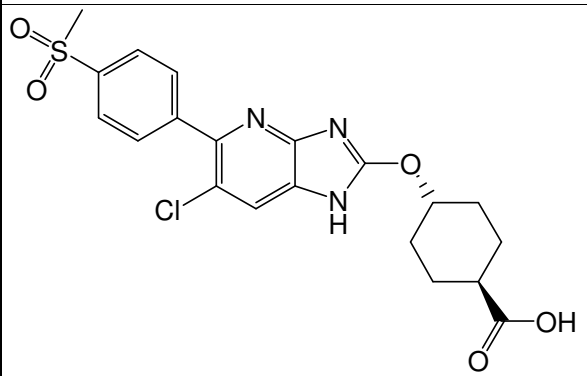
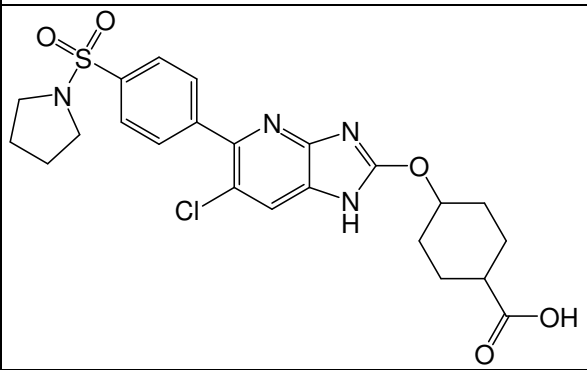
Etapa A. trans-4-{ [(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il] oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno-paladio (II) diclorometano (1,0 g, 1,22 mmol) a una solución en DMSO (50 ml) del Intermedio 4 (3,0 g, 6,13 mmol), ácido 4-bifenilborónico (1,46 g, 7,35 mmol) y carbonato de cesio (1,99 g, 18,4 mmol), a ta en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 90 ºC durante 2 h. La reacción se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió fenilsilano (2,27 ml, 18,4 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 90 ºC durante 1 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se vertió en ácido cítrico acuoso al 10% (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho Biotage™ 100G SNAP y empleando un gradiente lineal: acetato de etilo al 0-100% /hexano, proporcionó trans-4-{ [(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il] oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{27}H_{26}ClN_3O_3$ 475,9, m/e observado: 476,4 $(M+H)^+$ (Tr 1,5/2 min).

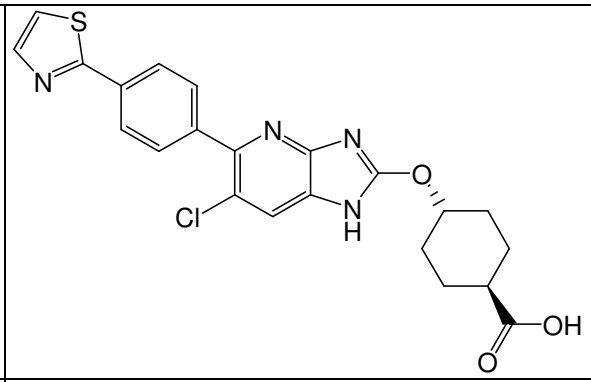
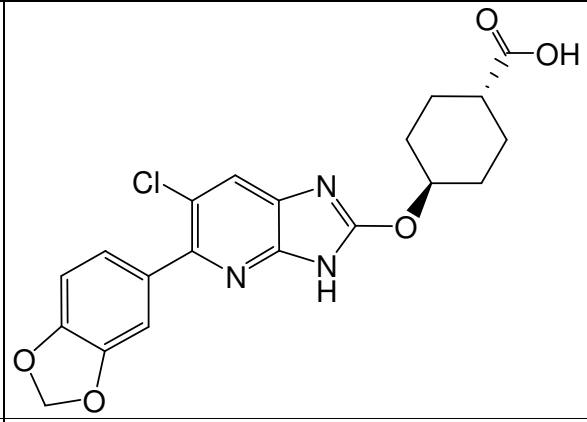
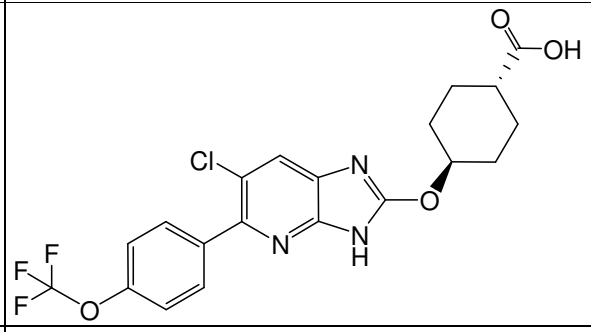
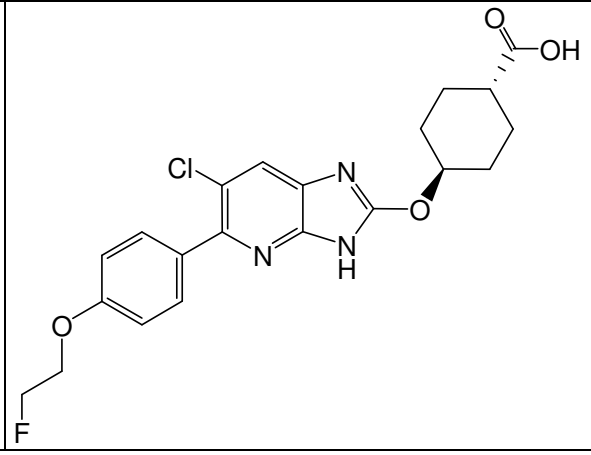
Etapa B. Se añadió trimetilsilanolato potásico (1,48 g, 11,5 mmol) a una solución en THF (10 ml) de trans-4-{ [(5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il] oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (2,5 g, 5,25 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10%. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, aclarando con THF (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y después se trituraron con acetonitrilo (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ 447,9, m/e observado: 448,4 $(M+H)^+$ (Tr 1,15/2 min). ^{1}H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 7,91 (1 H, s), 7,78-7,71 (6 H, m), 7,49 (2 H, t, J = 7,60 Hz), 7,39 (1 H, t, J = 7,38 Hz), 5,02-4,95 (1 H, m), 2,35-2,27 (1 H, m), 2,24 (2 H, m), 1,99 (2 H, m), 1,57-1,46 (4 H, m).

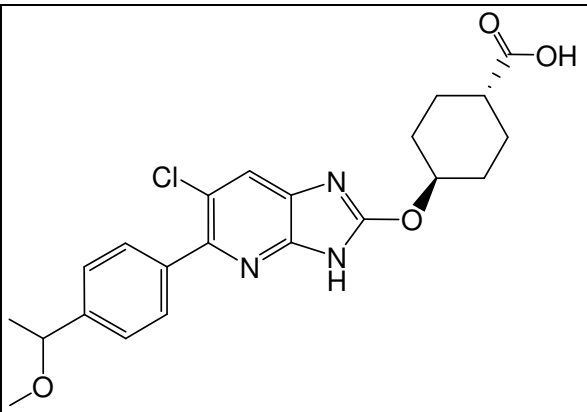
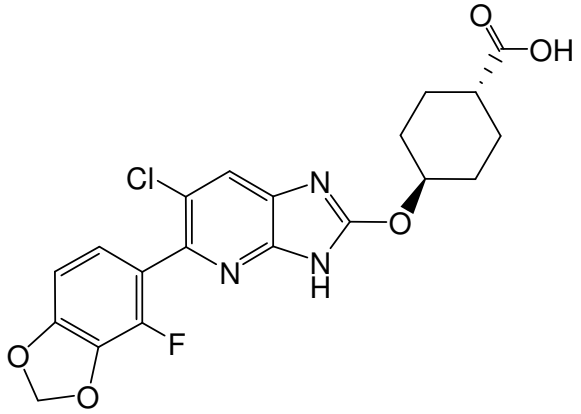
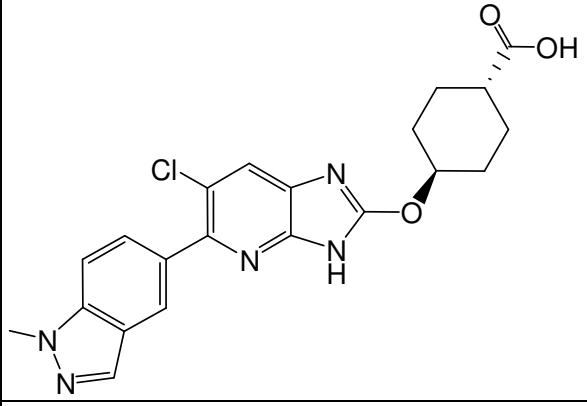
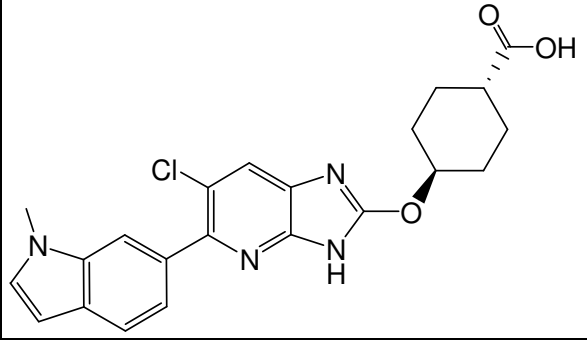
Tabla 2. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 29.

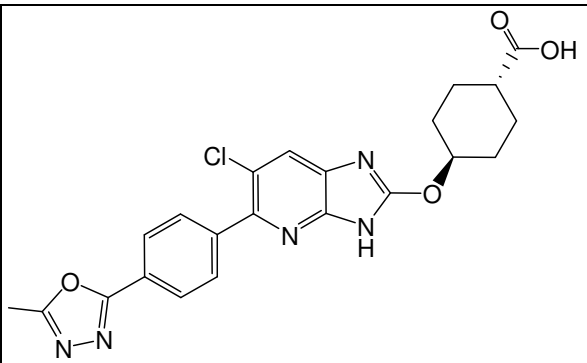
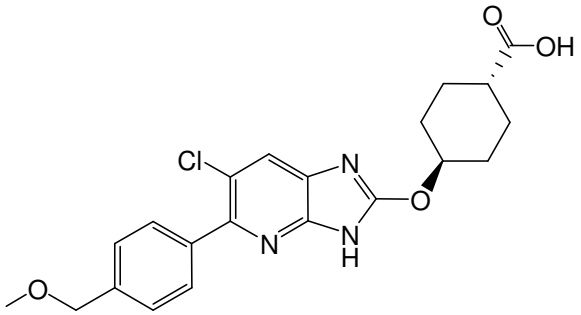
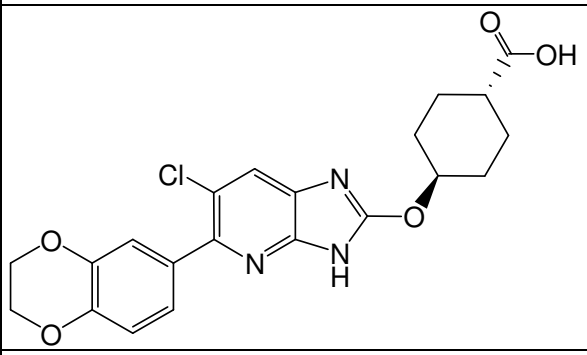
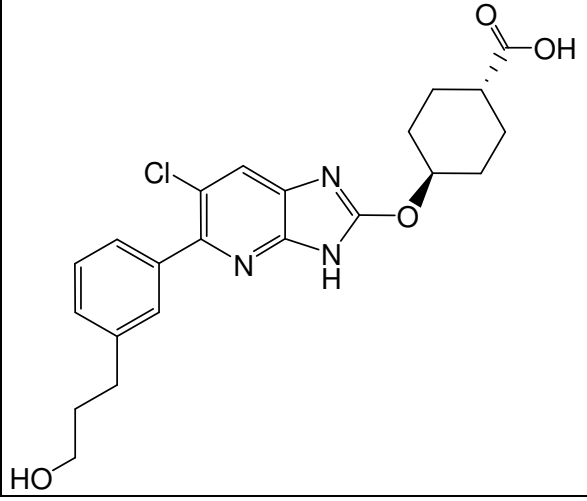
Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
30		441,15
31		448,3
32		425,9

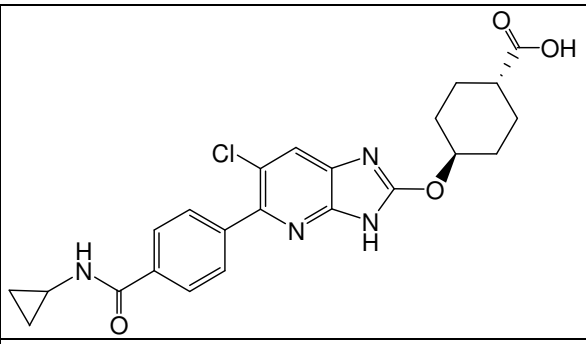
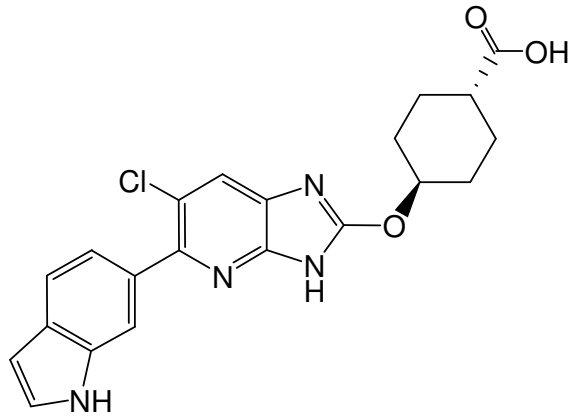
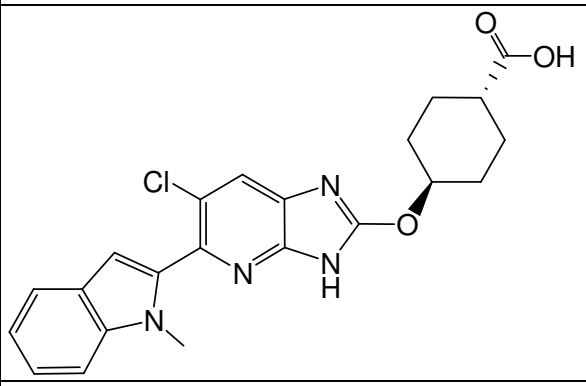
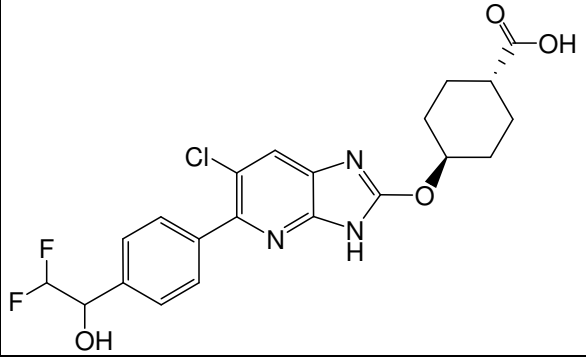
33		412,1
34		434,3
35		439,3
36		439,3

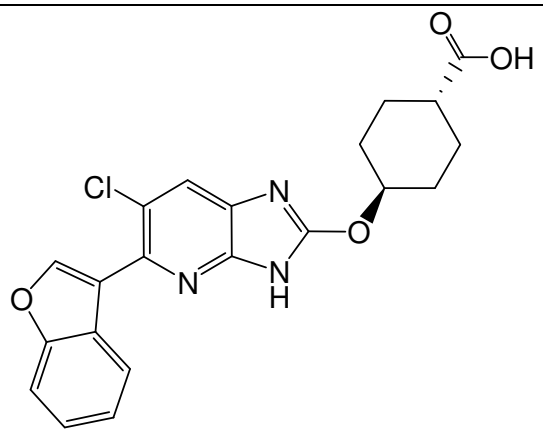
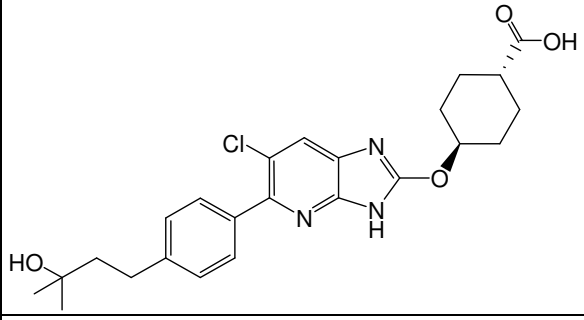
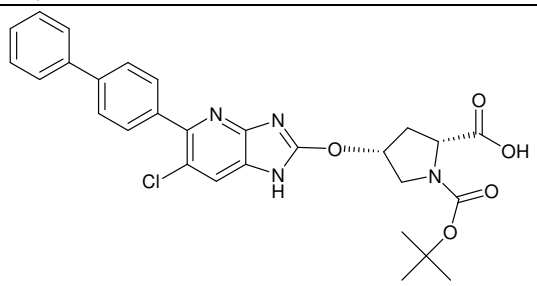
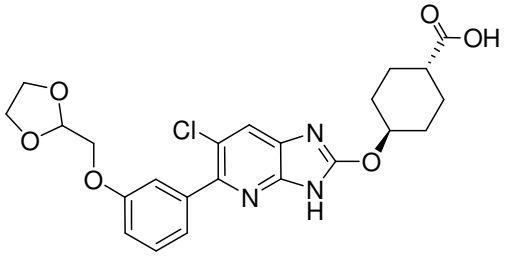
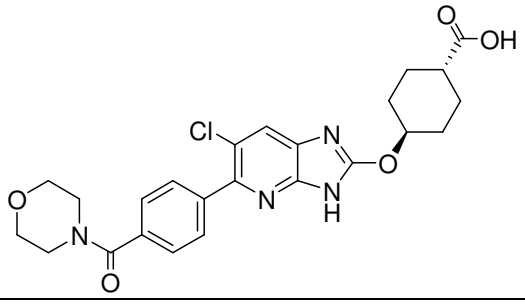
37		438,3
38		438,4
39		450,2
40		505,3

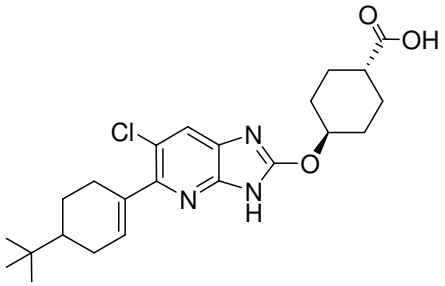
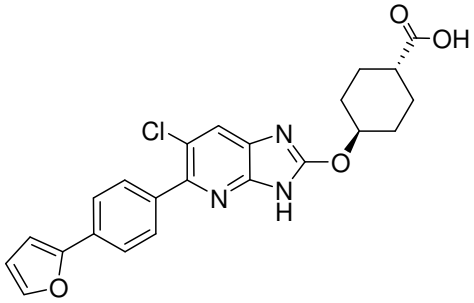
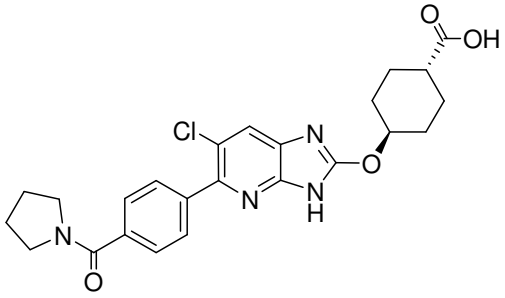
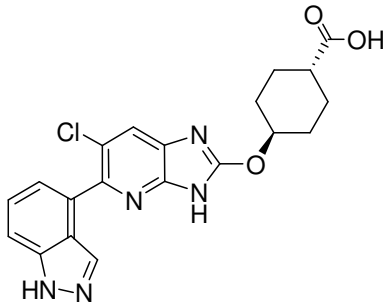
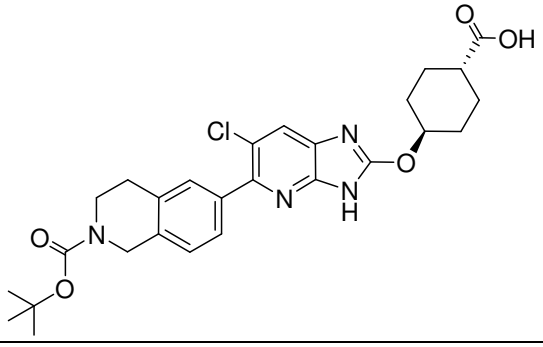
41		455,3
42		416,4 (402,1 fragmento fuerte)
43		456,4
44		420,4 (M-CH_2 fragmento fuerte)

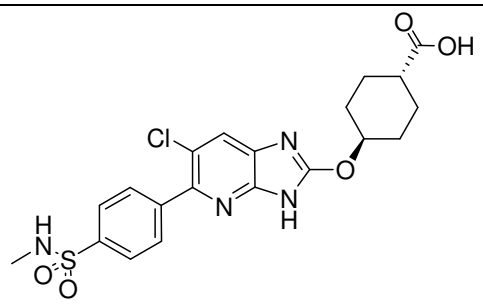
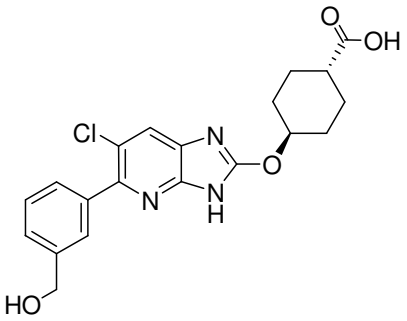
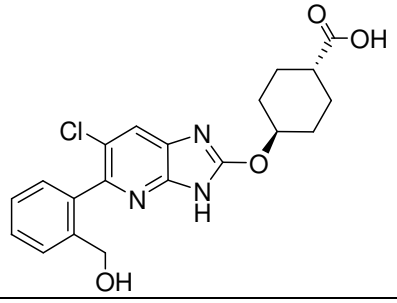
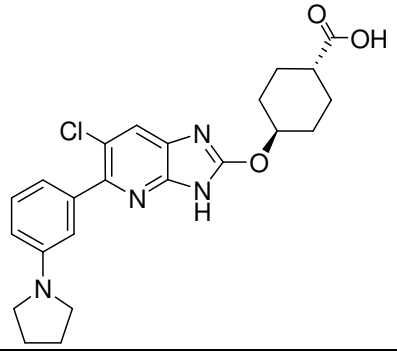
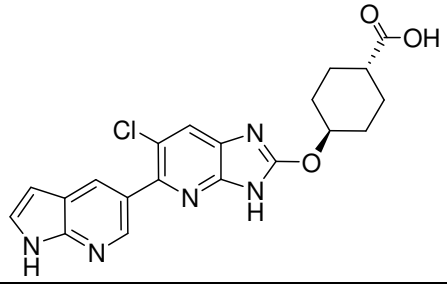
45		430,4
46		434,4
47		426,3
48		425,4

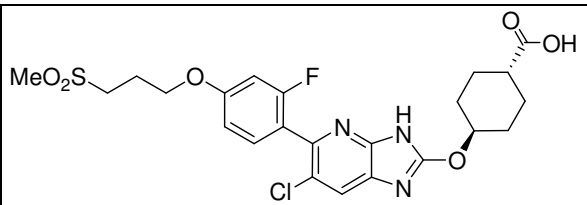
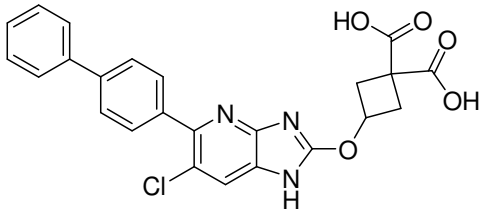
49		454,3
50		416,3
51		430,3
52		430,4

53		455,3
54		411,3
55		425,4
56		452,3

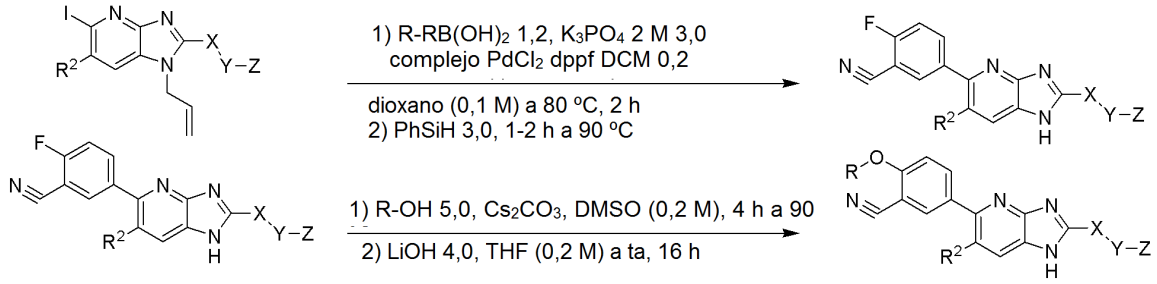
57		432,4
58		458,4
59		535,19
60		474,1
61		485,1

62		478,1
63		455,1
64		486,1
65		412,1
66		528,1

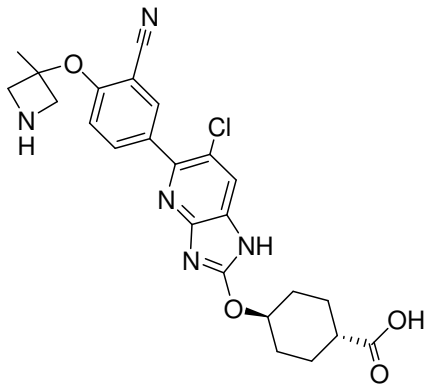
67		465,1
68		402,1
69		402,1
70		441,1
71		412,1

72		526,01
73		464,24

ESQUEMA 3



EJEMPLO 74



Ácido trans-4-[(6-cloro-5-{3-ciano-4-[(3-metilazetidin-3-il)oxi]fenil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxílico

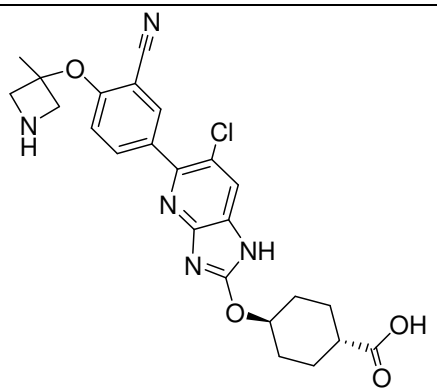
Etapa A. El Intermedio 4 se disolvió en DMSO (3,7 ml) y carbonato de cesio (1996 mg, 6,13 mmol), después, se añadieron ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (674 mg, 4,08 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno-paladio (II) diclorometano (149 mg, 0,204 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC y se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió con ácido cítrico (3 ml, 10% p/v). La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y después se

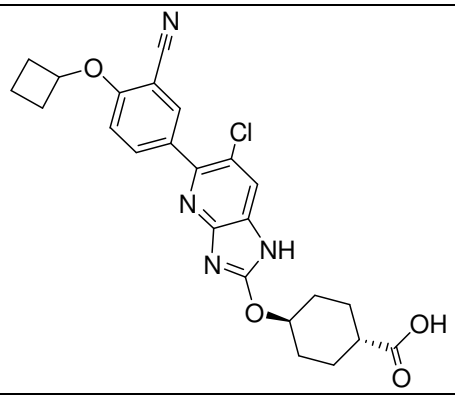
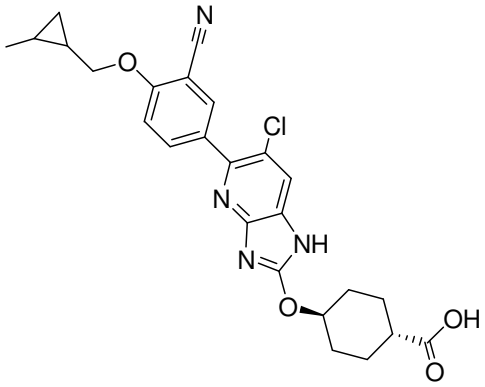
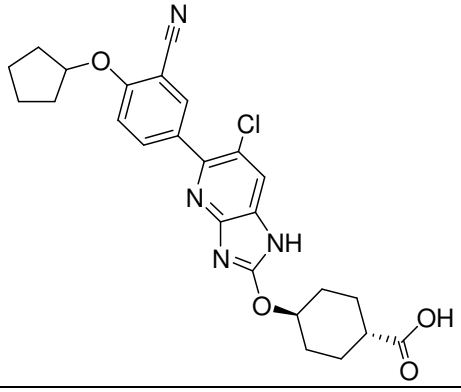
purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, EtOAc al 0-50%/hexano) para proporcionar trans-4-{[6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(prop-2-en-1-il)-1H -imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un sólido de color castaño.

Etapa B. A una solución de trans-4-{[6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(prop-2-en-1-il)-1H -imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (980 mg, 2,029 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno-paladio (II) diclorometano (148 mg, 0,203 mmol) seguido de fenilsilano (220 mg, 2,029 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC durante 1 h. Después, la reacción se enfrió, se detuvo con ácido cítrico (10% p/v, 5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, flujo 40 ml/min, EtOAc al 0-100%/ hexano para proporcionar trans-4-{[6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi}-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de una espuma de color amarillo.

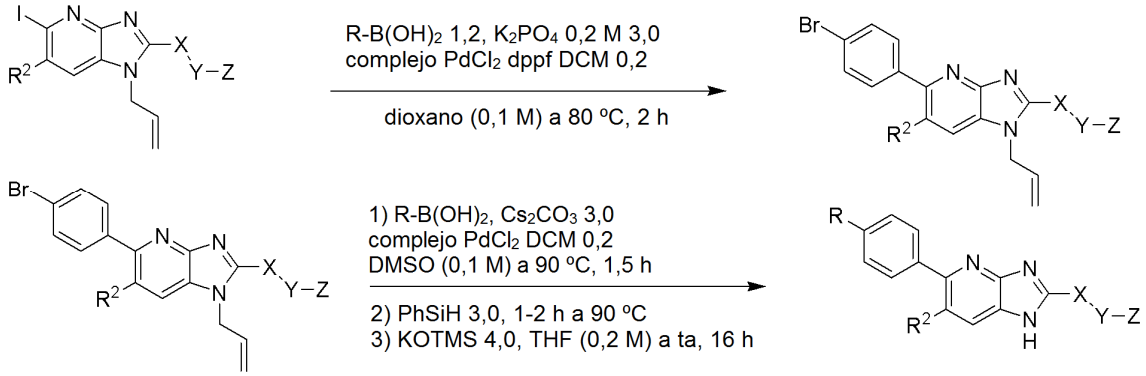
Etapa C. A una solución de trans-4-{[6-cloro-5-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (30 mg, 0,075 mmol) en DMSO (400 µl) se le añadió carbonato de cesio (48,9 mg, 0,150 mmol) y 3-metilazetidin-3-ol (2,55 mg, 0,150 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC durante 4 h. La reacción se enfrió, después se detuvo con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Se añadió LiOH (100 µl, 0,200 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Después, la reacción se detuvo con ácido cítrico (2 ml, 10% p/v) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{24}H_{24}ClN_5O_4$ 481,2, m/e observado: 482,1 $(M+H)^+$ (Tr 0,8/2 min).

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

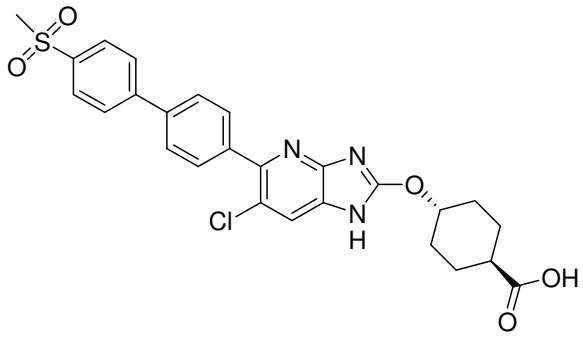
Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
75		482,1

76		467,1
77		481,1
78		481,1

ESQUEMA 4



EJEMPLO 79



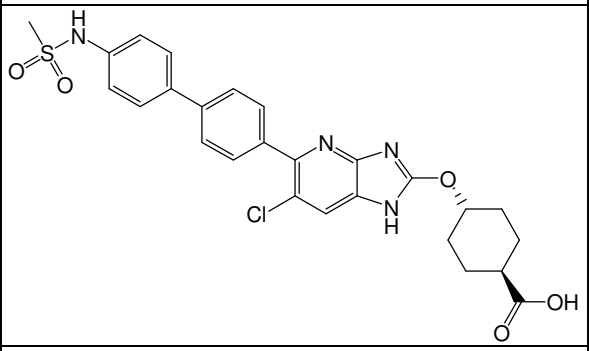
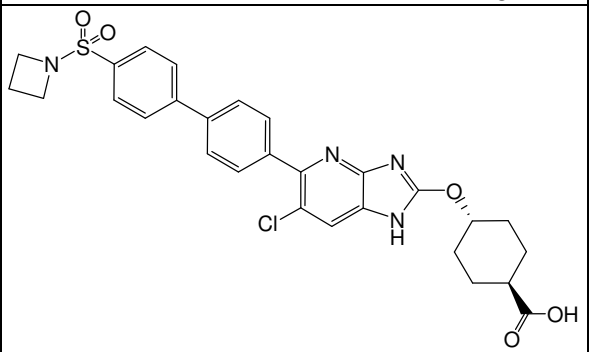
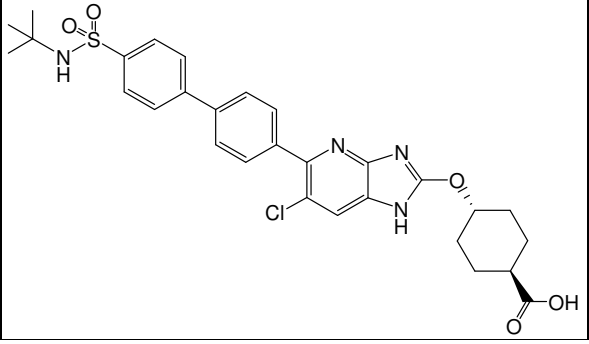
Ácido trans-4-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}oxi)ciclohexanocarboxílico

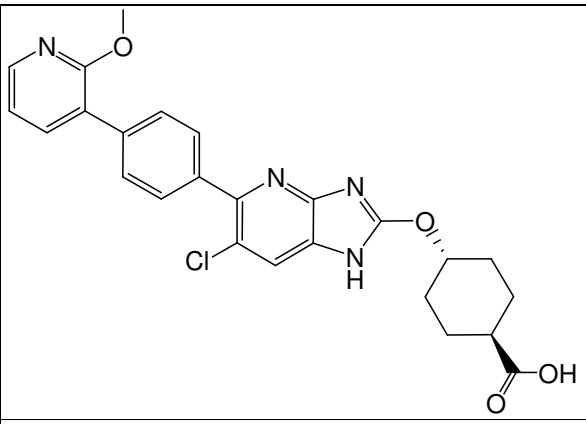
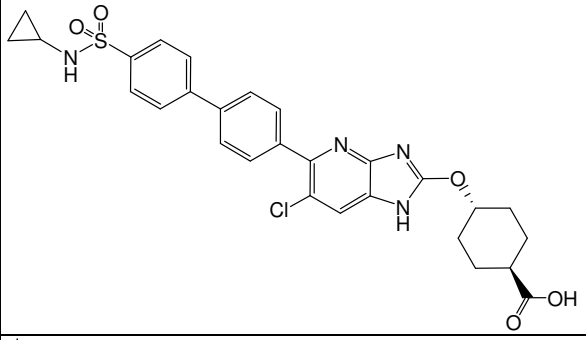
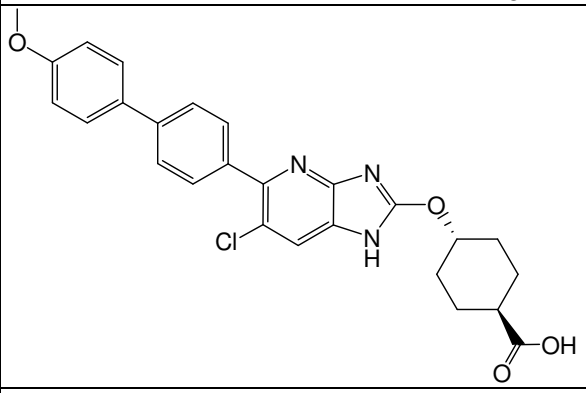
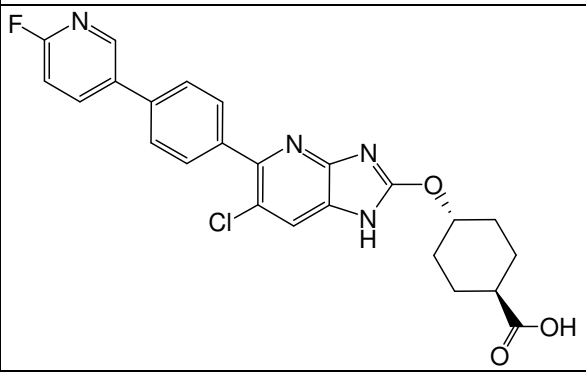
Etapa A. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno-paladio (II) diclorometano (260 mg, 0,32 mmol) a una solución en dioxano (6 ml) del Intermedio 5 (550 mg, 1,06 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (233 mg, 1,17 mmol) y fosfato potásico tribásico 2 M (1,59 ml, 3,18 mmol) a ta, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 80 ºC durante 4 h. Después, se añadió fenilsilano (688 mg, 6,36 mmol) y la reacción se agitó a 80 ºC durante 1 h. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se vertió en ácido cítrico acuoso al 10% (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando un cartucho Biotage™ 50G SNAP y eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexano, proporcionó trans-4-({ 6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)-bifenil-4-il]-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il} oxi) ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: calculado para $C_{28}H_{28}ClN_3O_5S$ 554,05, m/e observado: 555,04 $(M+H)^+$ (Tr 2,2/4 min).

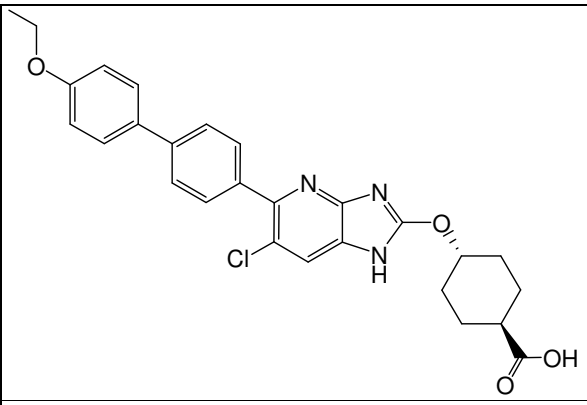
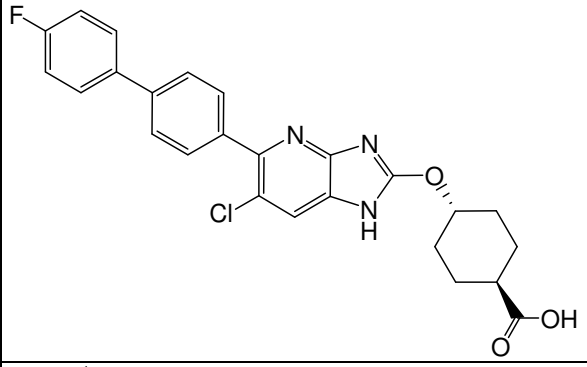
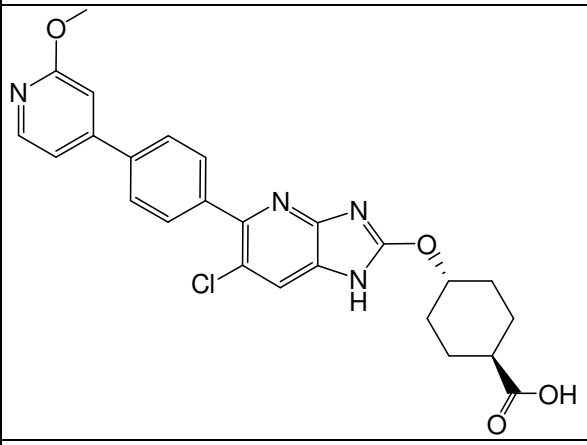
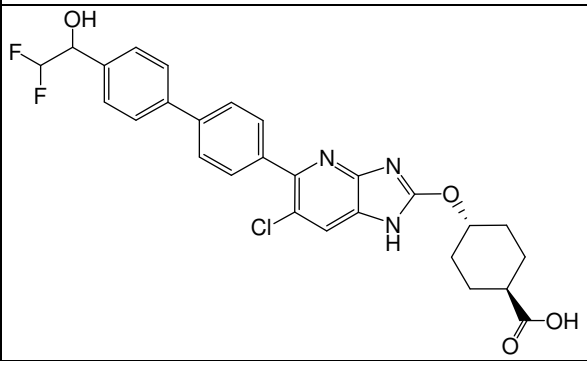
Etapa B. Se añadió trimetilsilanolato potásico (278 mg, 2,16 mmol) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de trans-4-({ 6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1 H imidazo [4,5-b] piridin-2-il} oxi) ciclohexanocarboxilato de etilo (240 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a ta

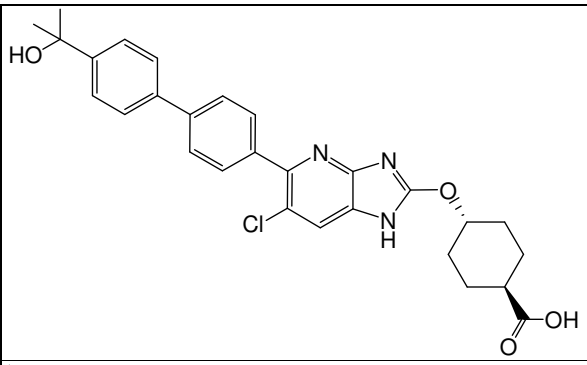
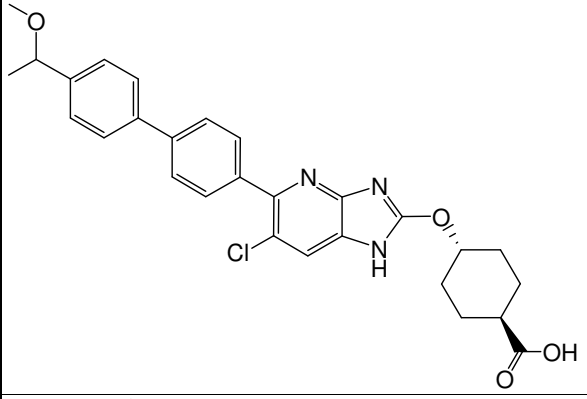
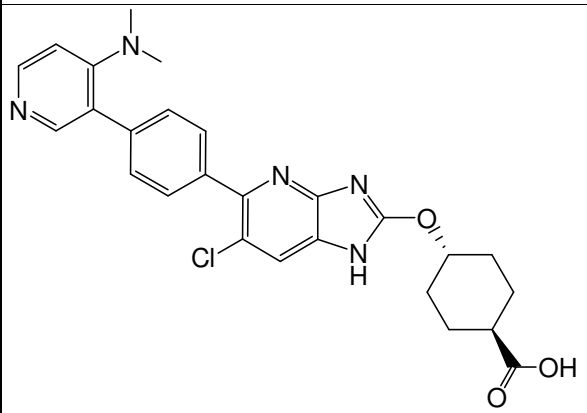
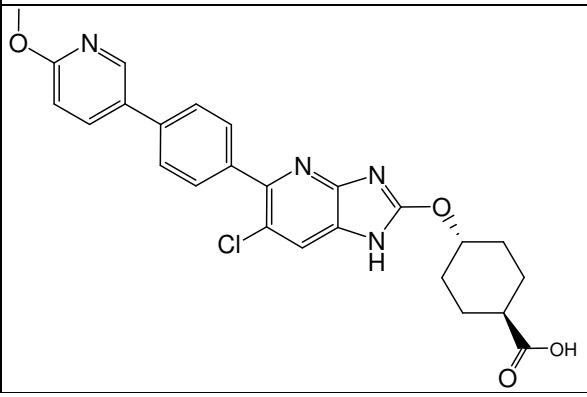
durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La trituración del producto en bruto resultante con acetonitrilo (10 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{24}ClN_3O_5S$ 526,0, m/e observado: 526,3 $(M+H)^+$ (Tr 0,8/2 min). ^1H RMN δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,03-7,99 (5 H, m), 7,86 (2 H, d, J = 8,16 Hz), 7,79 (2 H, d, J = 8,12 Hz), 5,01-4,97 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,24 (3 H, d, J = 10,17 Hz), 2,00 (3 H, m), 1,58-1,49 (4 H, m).

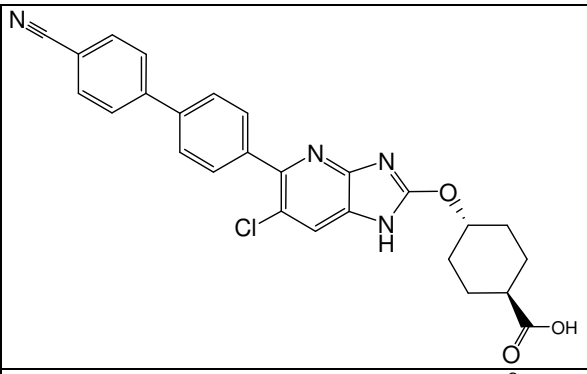
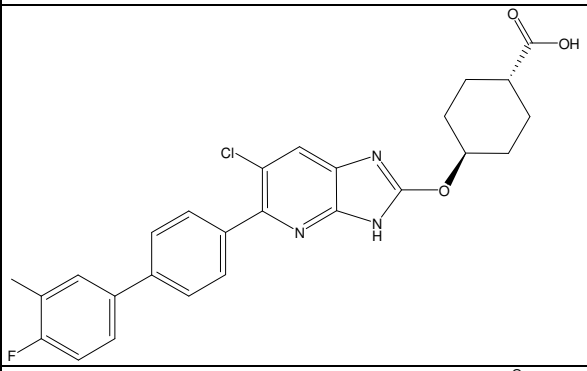
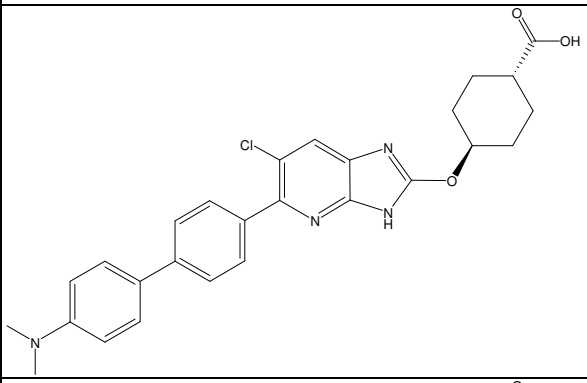
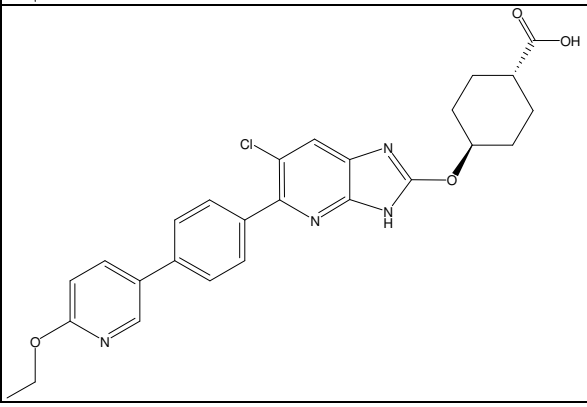
Tabla 4. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 79.

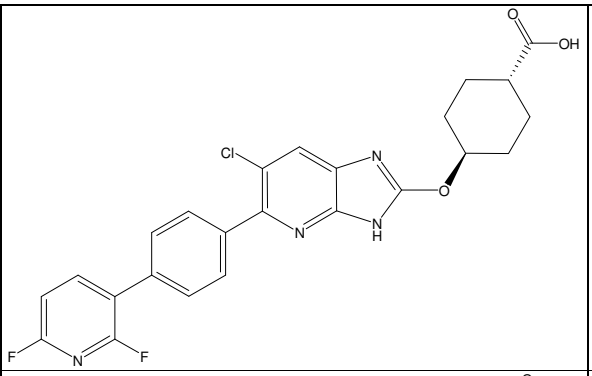
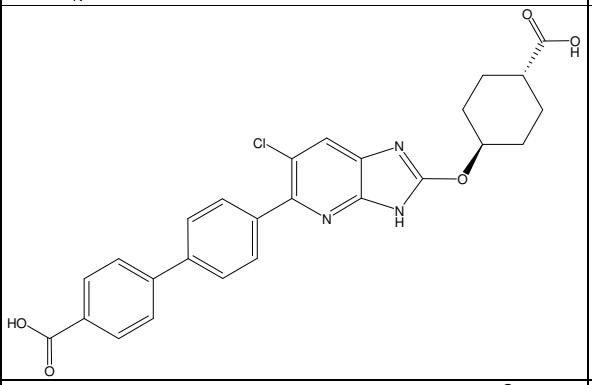
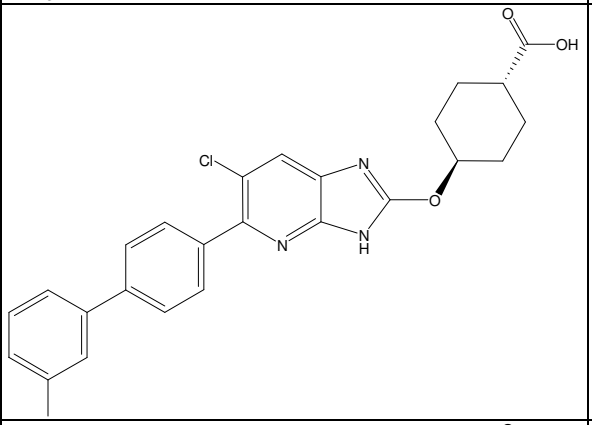
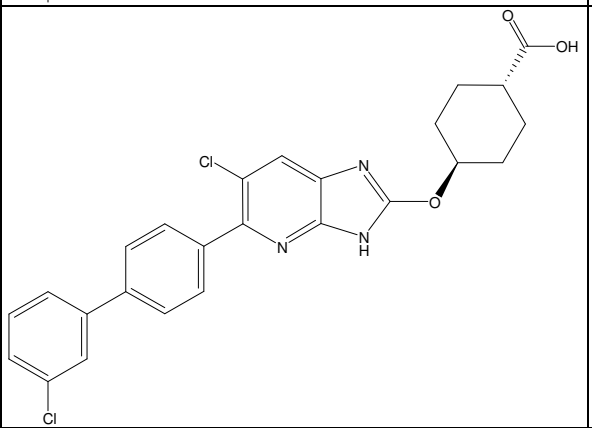
Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
80		541,1
81		567,3
82		583,4

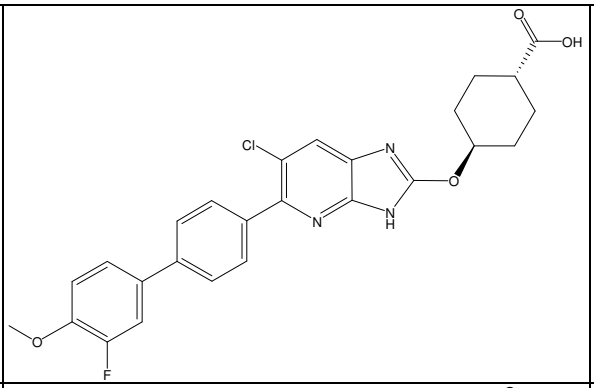
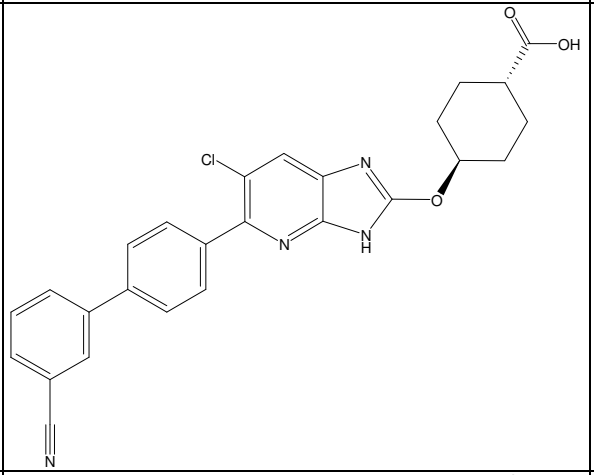
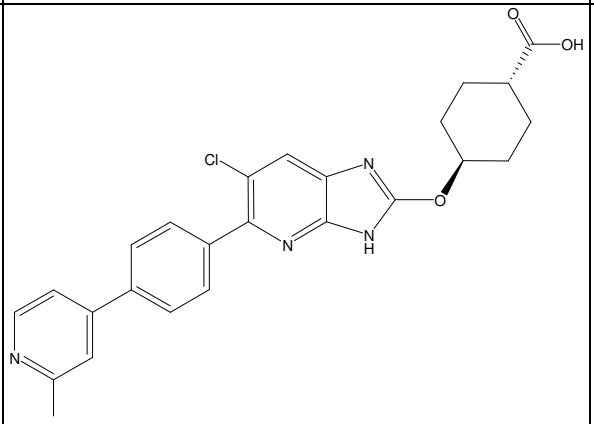
83		479,3
84		567,8
85		478,3
86		467,3

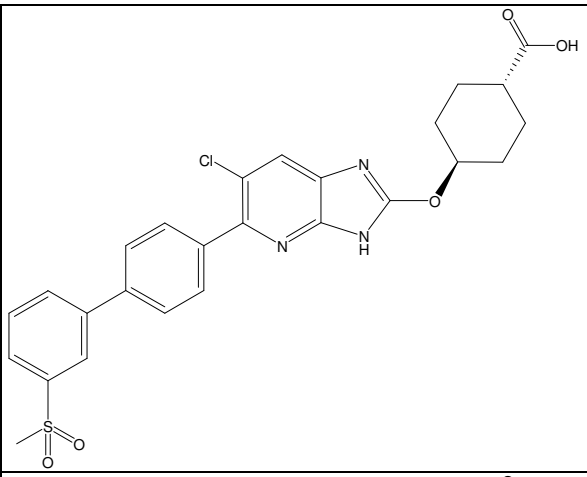
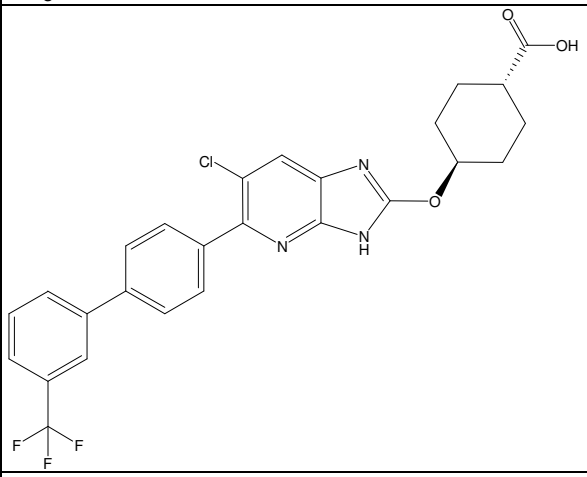
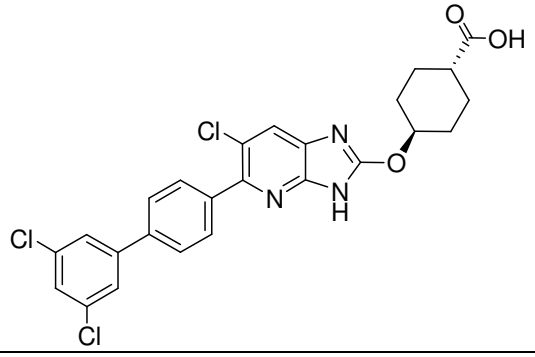
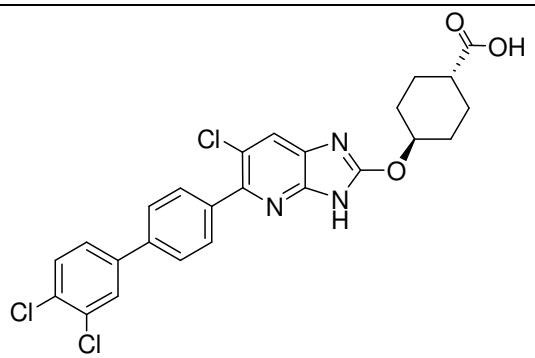
87		492,3
88		466,3
89		479,3
90		527,1

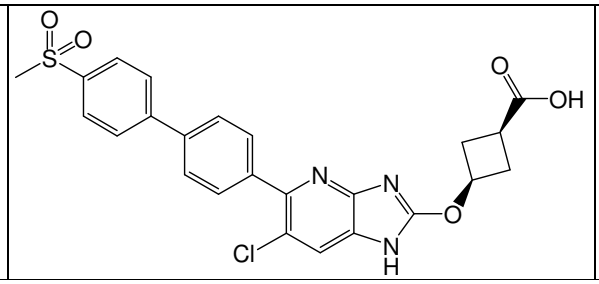
91		506,3
92		506,4
93		492,3
94		479,3

95		473,3
96		480,3
97		491,4
98		493,3

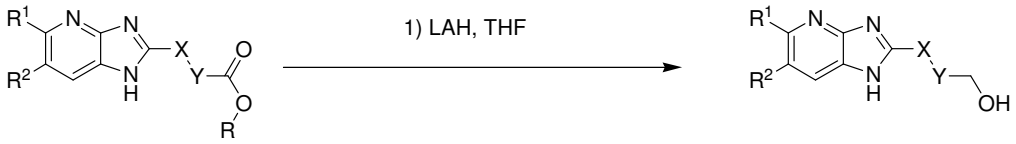
99		485,3
100		492,3
101		462,3
102		483,4

103		496,1
104		473,3
105		463,3

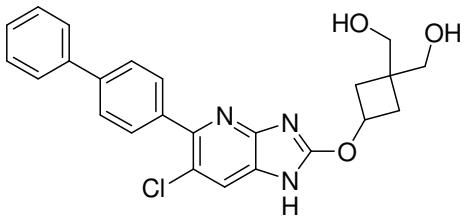
106		527,3
107		516,3
108		517,1
109		517,1

110		498,1

ESQUEMA 5

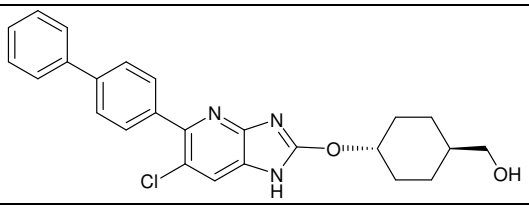
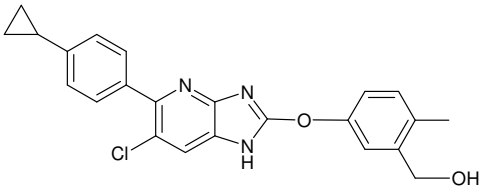
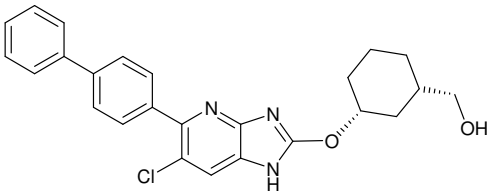
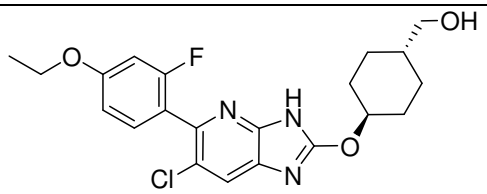
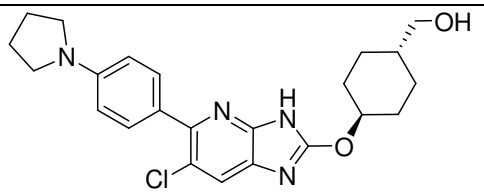
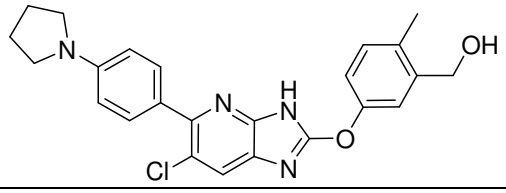
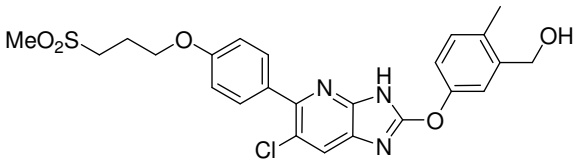
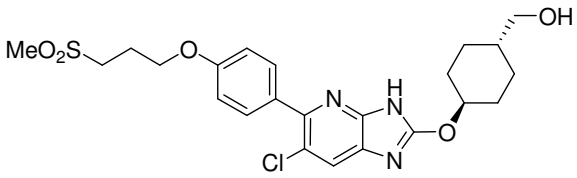


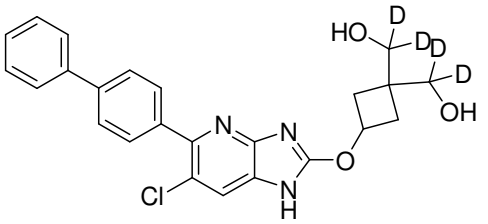
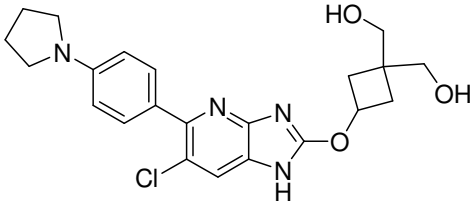
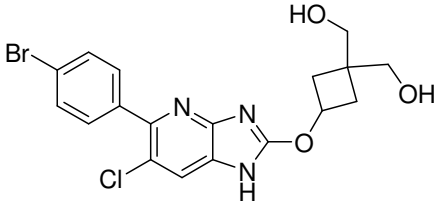
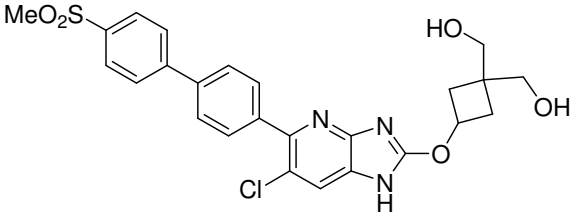
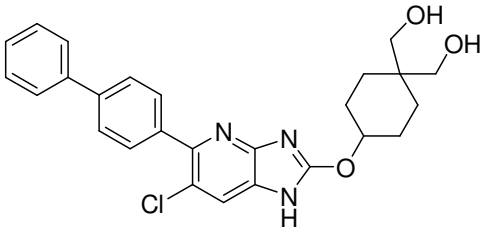
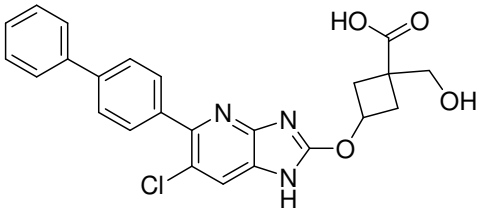
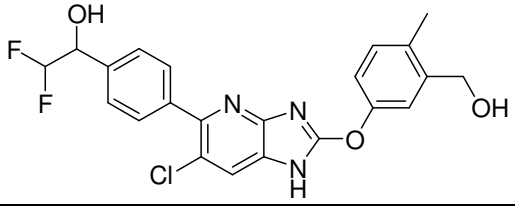
EJEMPLO 111

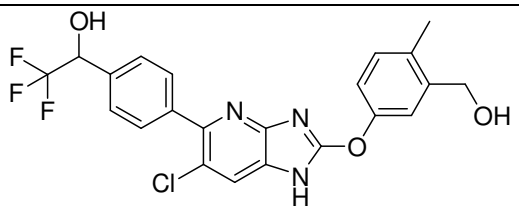
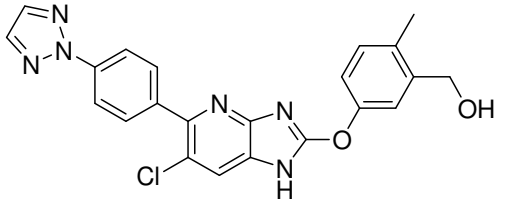
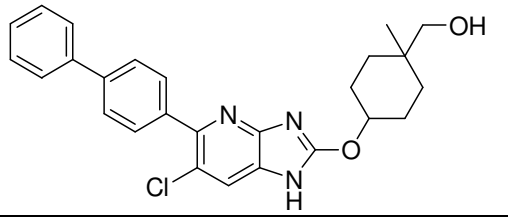


(3-{[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi}ciclobutano-1,1-diil)dimetanol. A una solución agitada de 2,2'-(3-{[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi}ciclobutano-1,1-diil)diacetato de dietilo (precursor de éster para el ejemplo 73, 590 mg, 1,14 mmol) en THF anhidro (13,0 ml), en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se le añadió en una porción hidruro de litio y aluminio (215 mg, 5,67 mmol). La mezcla mostró exotermia y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con THF anhidro (20 ml) y se enfrió a 5 ºC. Se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado hasta que cesó el desprendimiento de gas. Después, la mezcla se diluyó con una solución saturada acuosa de sal de Rochelle (50 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada acuosa de sal de Rochelle (3 x 70 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se filtró a través de un lecho corto de Celite™ y se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío a 50 ºC durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título. CL-EM : calculado para $C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ 435,13, m/e observado: 436,19 $(M+H)^+$ (Tr 2,0/4,0 min). ^{1}H RMN δ (ppm) (DMSO-d_6): 7,90 (1H, s), 7,77-7,72 (6H, m), 7,49 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, 6, J = 7,2 Hz), 5,27 (1H, t, 7,1 Hz), 4,74 (1H, t, 5,4 Hz), 4,67 (1H, t, 5,5 Hz), 3,41 (2H, d, 5,3 Hz), 3,34 (2H, d, 5,3 Hz), 2,30 (2H, m), 2,07 (2H, m).

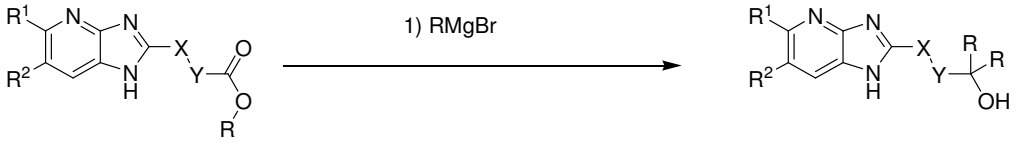
Tabla 5. Compuestos preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 111.

Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
112		434,16
113		406,19
114		434,30
115		420,18
116		427,23
117		435,22
118		520,10
119		512,14

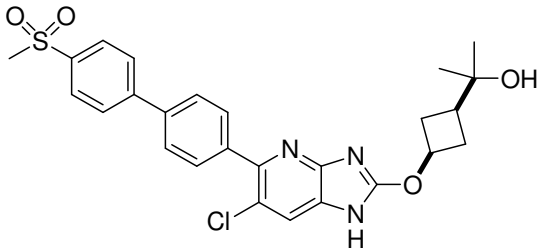
120		440,25
121		429,27
122		440,11
123		514,27
124		464,07
125		450,30
126		446,08

127		464,06
128		433,26
129		448,35

ESQUEMA 6



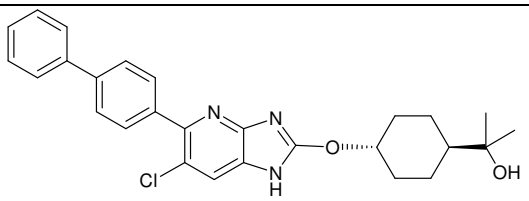
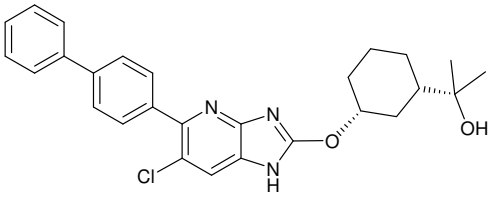
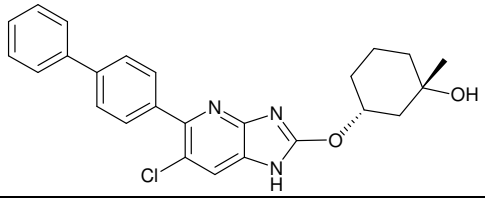
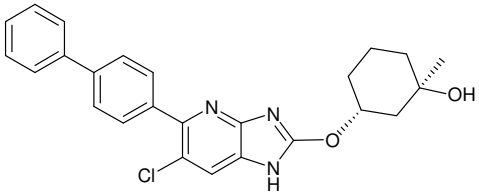
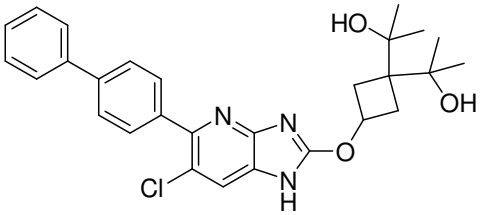
EJEMPLO 130

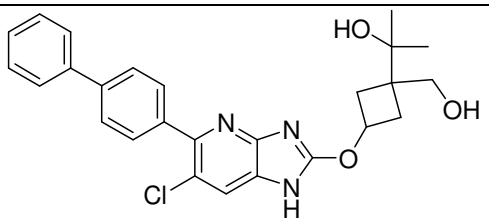


2-[cis-3-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}oxi)ciclobutil]propan-2-ol. A una solución de cis -3-({6-cloro-5-[4'-(metilsulfonil)-bifenil-4-il]-1H -imidazo[4,5-b] piridin-2-il}oxi)ciclobutanocarboxilato de etilo (precursor para el ejemplo 110, 19 mg, 0,036 mmol) en 0,5 ml de THF anhidro a 0 ºC se le añadieron 100 µl de una solución de MeMgBr (3,0 M en THF, 0,3 mmol). La solución transparente resultante se agitó a 0 ºC durante 46 min, y después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La porción acuosa se extrajo de nuevo una vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una vez con

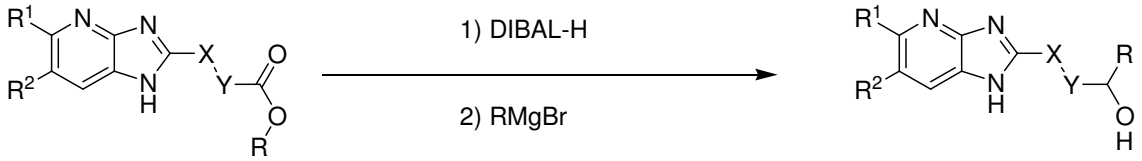
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se sometió a cromatografía en un cartucho Biotage™ 10 g SNAP, con un gradiente lineal de 0-20% de EtOAc en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: calculado para C26H26ClN3O4S = 511,13, m/e observado: 512,2 $(M+H)^+$ (Tr 1,97/4 min). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 11,21 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,92 (s, 1 H); 7,87-7,80 (m, 4 H); 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 3,12 (s, 3 H); 2,46 (s, 2 H); 2,11 (s, 2 H); 1,94 (m, 1 H); 1,11 (s, 6 H).

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

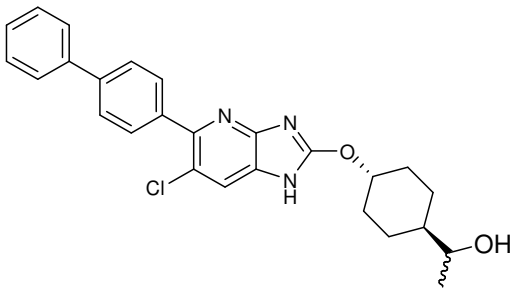
Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
131		462,21
132		462,32
133		434,31
134		434,33
135		492,31

136		464,42

ESQUEMA 7



EJEMPLO 137

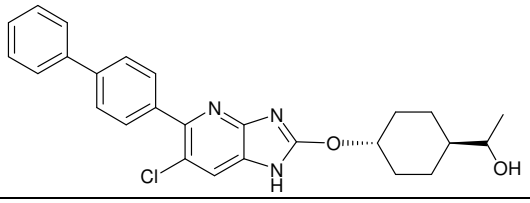


Etapa A : trans-4-{[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]-oxi} ciclohexanocarbaldehído. A una solución del éster precursor para el Ejemplo 29 (200 mg, 0,420 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de N_2 a -78 ºC se le añadió DIBAL-H en tolueno (0,364 ml, 0,546 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 horas, después se añadió más cantidad de DIBAL-H (0,840 ml, 1,261 mmol). La reacción se agitó durante una noche (de -78 ºC a -20 ºC), y después se detuvo mediante la adición de unas gotas de NH_4Cl saturado a -78 ºC. Se formó un precipitado y se retiró por filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage 25S, eluyendo con EtOAc/isohexano (gradiente de 20% a 65%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM : calculado para $C_{25}H_{22}ClN_3O_2$ 431,914, m/e observado: 432,14 $(M+H)^+$ (Tr 3,54/5,5 min).

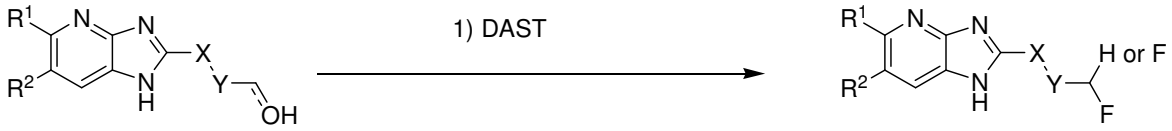
Etapa B : 1-(trans-4-{[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H imidazo [4,5-b] piridin-2-il]-oxi}ciclohexiletanol. A una solución del producto de la etapa A (70 mg, 0,162 mmol) en THF (10 ml) es una atmósfera de N_2 a 0 ºC se le añadió bromuro de metilmagnesio en éter (0,108 ml, 0,324 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 15 min y después durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de unas gotas de NH_4Cl saturado a 0 ºC. Se formó un precipitado y se retiró por filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró

a presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa, eluyendo con EtOAc/isohexano (6:4) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de dos isómeros. CL-EM : calculado para $C_{26}H_{26}ClN_3O_2$ 447,957, m/e observado: 448,21 $(M+H)^+$ (Tr 3,59/5,5 min). ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,78 (1H, s), 7,68-7,75 (6H, m), 7,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,96 (1H, m), 3,54 (1H, qn, J = 6,0 Hz), 2,05 (1 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,55 (2 H, m), 1,21-1,40 (3 H, m), 1,17(3 H, d, J = 6 Hz).

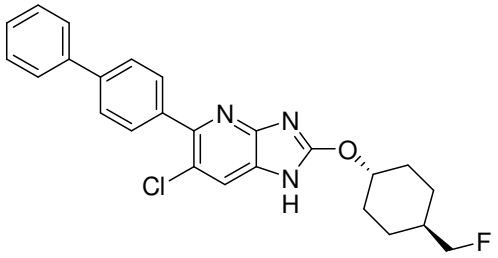
Tabla 7. Compuesto preparado de acuerdo con el método en el Ejemplo 137.

Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
138		448,21

ESQUEMA 8



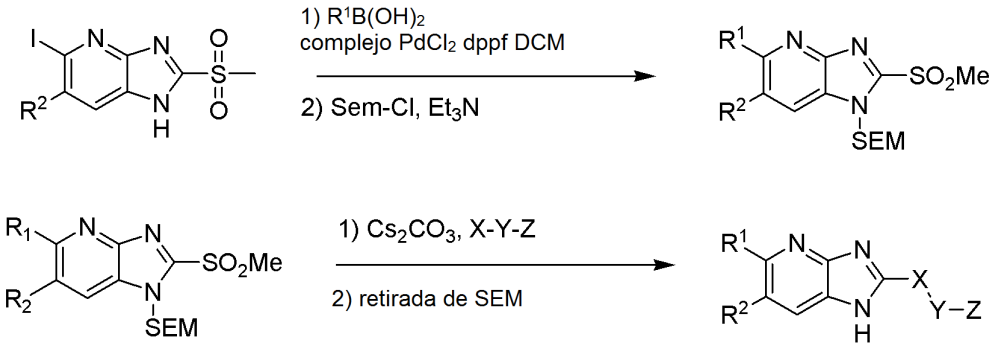
EJEMPLO 139



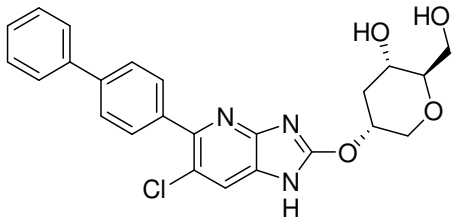
Etapa A : 5-(bifenil-4-il)-6-cloro-2-{[trans-4-(fluorometil)ciclohexil]oxi}-1H imidazo [4,5-b] piridina. A una solución agitada del alcohol (55,6 mg, 0,128 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78 ºC se le añadió DAST (0,085 ml, 0,641 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto precipitó de la solución y se aisló por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAC/Hexanos (1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM : calculado para $C_{25}H_{23}ClFN_3O$ 435,921, m/e observado: 436,15 $(M+H)^+$ (Tr 3,86/5,5 min). ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,78 (1H, s), 7,67-7,77 (6H, m), 7,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,5

Hz), 4,99 (1H, m), 4,33 (1H, d, 6,0 Hz), 4,23 (1H, d, 6,0 Hz), 2,35 (2 H, m), 1,93 (2 H, m), 1,58 (2 H, m), 1,21-1,42 (3 H, m).

ESQUEMA 9



EJEMPLO 140



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

Etapa A: 2-[[6-cloro-2-metilsulfonil-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano A una solución a 0ºC del intermedio 6 (4 g, 10,42 mmol) en THF (21 ml) se le añadió trietilamina (1,89 ml, 13,5 mmol) y SEM-Cl (2,03 ml, 11,4 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 15 min, después se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando una columna Biotage™ 100 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5% al 50% /Hexano. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM : calculado para $C_{25}H_{28}ClN_3O_3SSi$ 513,13, m/e observado: 514,16 $(M+H)^+$; (Tr 1,4/2,0 min).

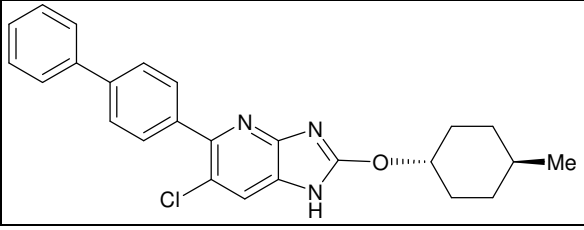
Etapa B: 2-[[2-[[(4aR,7R,8aS)-2-fenil-4,4a,6,7,8,8a-hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano Se disolvieron 1,5-anhidro-4,6-O-bencilideno-3-deoxi-D-glucitol (266 mg, 1,125 mmol, Carbosynth, Número CAS: 152613-20-2), 2-[[6-cloro-2-metilsulfonil-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-

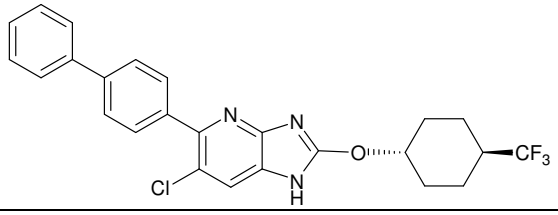
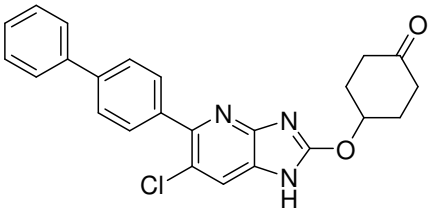
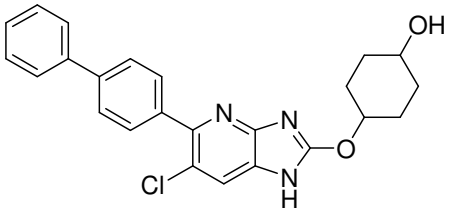
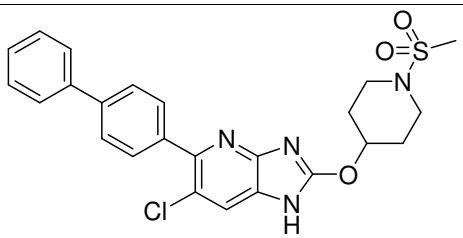
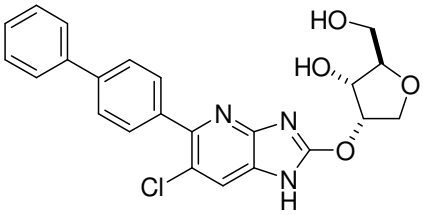
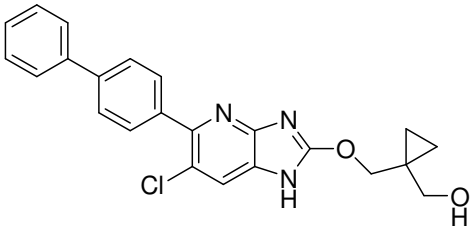
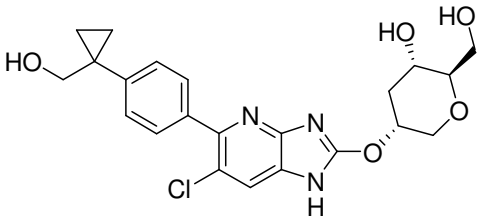
trimetil-silano de la etapa A (386 mg, 0,75 mmol) y carbonato de cesio (489 mg, 1,5 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta, después se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se separó, se extrajo con EtOAc (x 1) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando una columna Biotage™ 25 g, eluyendo con un desnivel de EtOAc del 20% al 80%:Hexano. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color blanco. CL-EM : calculado para $C_{37}H_{40}ClN_3O_5Si$ 669,24, m/e observado: 670,34 $(M+H)^+$; (Tr 1,4/2,0 min).

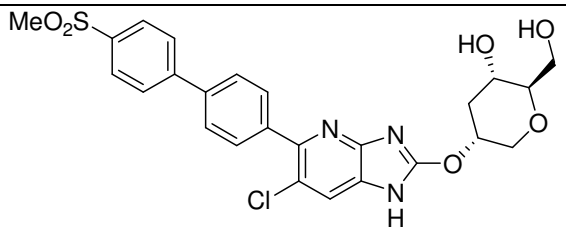
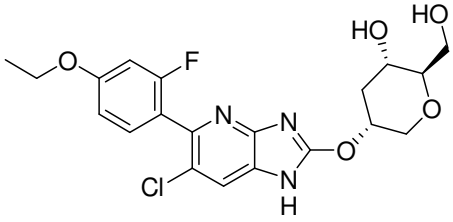
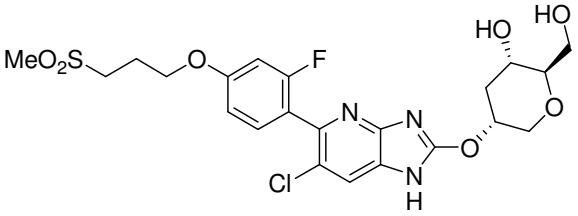
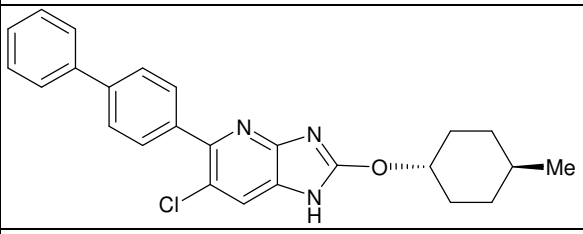
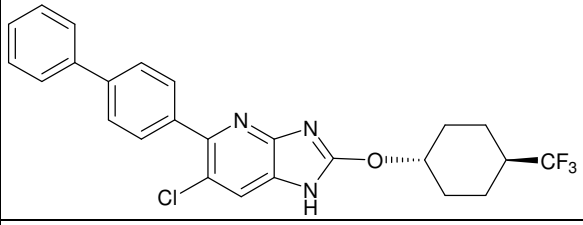
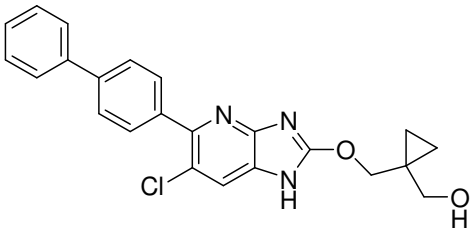
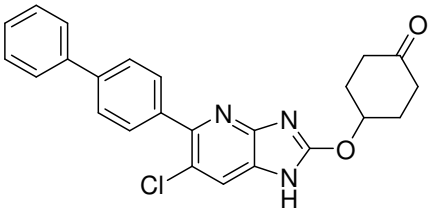
Etapa C: (2R,3S,5R)-5-[[6-cloro-5-(4-fenilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2-(hidroximetil)tetrahidropiran-3-ol

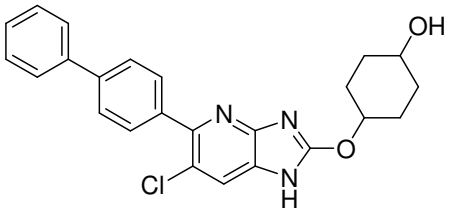
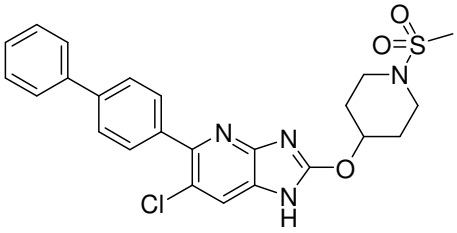
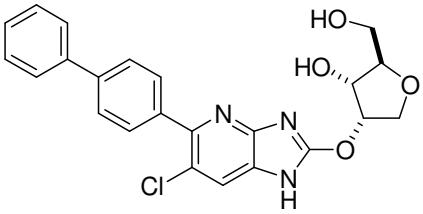
Se disolvió 2-[[2-[[(4aR,7R,8aS)-2-fenil-4,4a,6,7,8,8a-hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano de la etapa B (190 mg, 0,283 mmol) en HCl 4 M en dioxano (4 ml, 16 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a ta y se añadió más cantidad de HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol). La reacción se agitó durante una hora más, después se diluyó con EtOAc y se neutralizó con NaOH 3 M y $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se separó, se extrajo con EtOAc (x 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando una columna Biotage™ 25 g, eluyendo con EtOAc del 10% al 100%/Hexano, después MeOH del 0% al 5%/CH_2Cl_2. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron al vacío. La espuma resultante se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM : calculado para $C_{24}H_{22}ClN_3O_4$ 451,13, m/e observado: 452,13 (M+H); (Tr 2,9/5,5 min); ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,82 (S, 1H), 7,74-7,68 (m, 6H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,12 (septuplete, J = 5,5 Hz, 1H), 4,34 (ddd, J = 10,5, 5,0, 1,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,37 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 1,69 (c, J = 11,0 Hz, 1H).

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

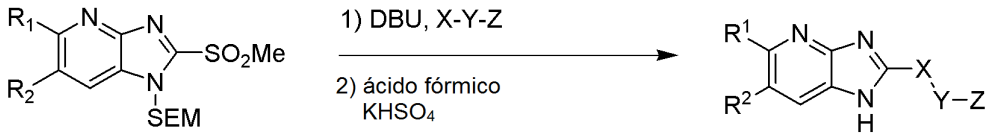
Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
141		418,20

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

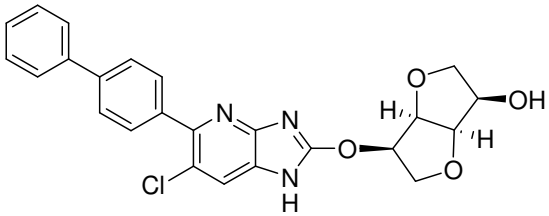
149		530,13
150		438,07
151		530,20
152		418,20
153		472,17
154		406,18
155		418,1

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

ESQUEMA 10



EJEMPLO 159



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

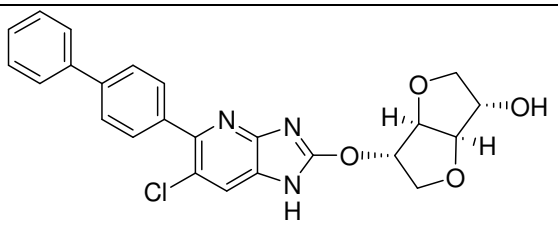
Etapa A: Mezcla de 1, 4:3, 6-dianhidro-2-O-[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il]-5-O-[terc-butil(dimetil)silil]-D-manitol y 1, 4:3, 6-dianhidro-2-O-[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il]-D-manitol

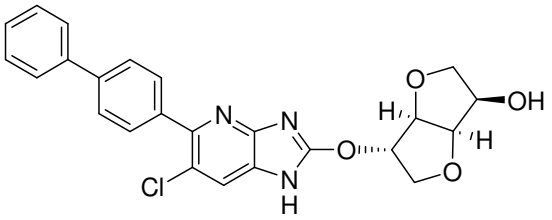
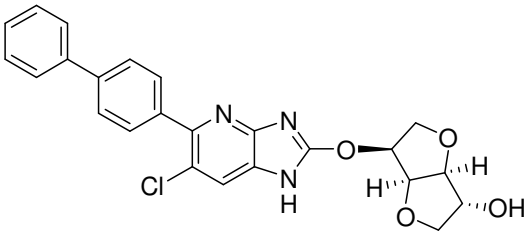
Una mezcla de 2-[[6-cloro-2-metilsulfonil-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (de la etapa A en el Ejemplo 147, 2023 mg, 3,93 mmol), 1, 4:3, 6-dianhidro-2-O-[terc-butil(dimetil)silil]-D-manitol (2049 mg, 7,87 mmol, de WuXi PharmaTech Co., Ltd.) y

DBU (1,186 ml, 7,87 mmol) en DMA (30 ml) se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla en bruto se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage™ 40M, eluyendo con una elevación de EtOAc del 5% al 100%:Hexano. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseados en forma de un sólido de color blanco. CL-EM : calculado para $C_{36}H_{48}ClN_3O_5Si_2$ 693,28, m/e observado: 694,05 $(M+H)^+$; (Tr 3,17/4,0 min) y calculado para $C_{30}H_{34}ClN_3O_5Si$ 579,20, m/e observado: 579,97 $(M+H)^+$; (Tr 2,59/4,0 min).

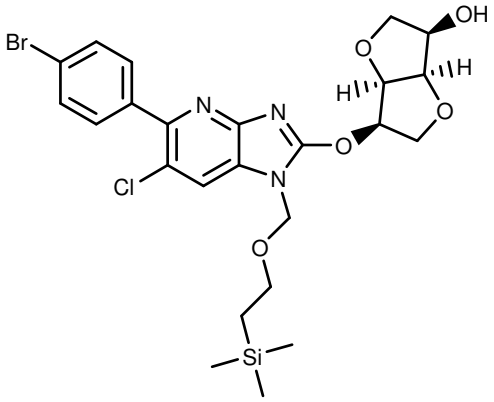
Etapa B:1, 4:3, 6-dianhidro-2-O-[5-(bifenil-4-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-D-manitol El producto de la etapa A (2160 mg, 1,695 mmol) se disolvió en ácido fórmico (27 ml), y se añadió hidrógenosulfato potásico acuoso saturado (3 ml, 1,695 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después a 0 ºC, y se basificó a pH = 12 con NaOH (50/50% en peso). La mezcla se diluyó con THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla resultante se acidificó a pH = 7 con HCl 2 N, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage ™ 40M, eluyendo con CH_2Cl_2/EtOH/NH_4 = 95/4/1 (gradiente de del 5% al 9%) para dar el producto en bruto, que se recristalizó en CH_2Cl_2/MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM : calculado para $C_{24}H_{20}ClN_3O_4$ 449,11, m/e observado: 449,96 (M+H); (Tr 3,2/5,5 min); ^{1}H RMN δ (ppm) (DMSO-d_6): 7,91 (S, 1H), 7,70-7,80 (m, 6H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,47 (ct, J = 6,0 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, a,1H), 4,82 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,77 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

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

Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
160		449,89(M+1)

161		449,89(M+1)
162		449,89(M+1)

INTERMEDIO 7



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

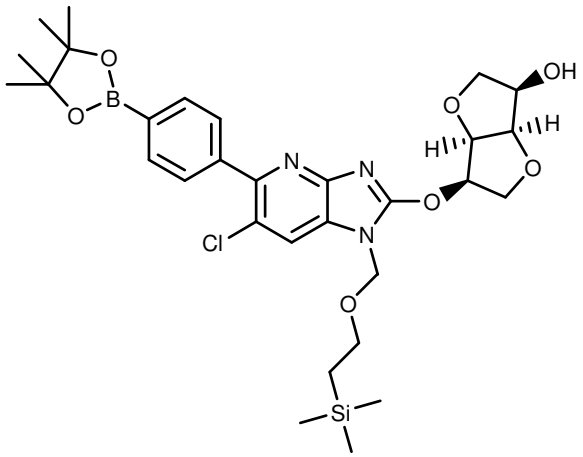
Etapa A 5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Se añadió Tetrakis paladio (1,63 g, 1,411 mmol) a una solución turbia en agitación del intermedio 1 (10,08 g, 28,2 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (6,23 g, 31,0 mmol) y fosfato potásico (18,44 g, 87 mmol) en dioxano (150 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno antes de calentarse a calentó 100 ºC. Después de 17 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida. El residuo resultante se destiló con tolueno (2 x 60 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo/blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{13}H_9BrClN_3O_2S$ 384,93, 386,93, m/e observado: 385,81, 387,84 $(M+H)^+$ (Tr 1,15 / 2 min).

Etapa B 2-[[5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-metilsulfonil-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (15 ml, 86 mmol) a una suspensión agitada de la 5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina purificada de la etapa

anterior en THF (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo antes de la adición lenta de SEM-Cl (10 ml, 56,4 mmol) durante 9 minutos. Diez minutos después haber completado la adición, la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se repartió siguiendo la adición de agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo/pardo. La cromatografía ultrarrápida del sólido, utilizando dos columna de 165 g de sílice RediSep R_f® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-30%/hexano con una retención de EtOAc al 30%/hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{19}H_{23}BrClN_3O_3SSi$ 515,01, 517,01, m/e observado: 515,85, 517,86 $(M+H)^+$ (Tr 1,33 / 2 min).

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

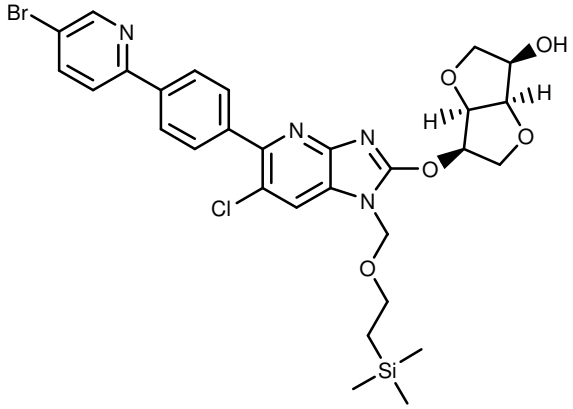
INTERMEDIO 8



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

se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,5137 g, 0,629 mmol) a una suspensión agitada del intermedio 7 (3,1823 g, 5,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,09 g, 16,11 mmol) y acetato potásico (2,79 g, 28,4 mmol) en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno antes de calentarse a 80 ºC. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (200 ml), agua (200 ml) y suficiente salmuera para romper una emulsión. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color pardo oscuro. La cromatografía ultrarrápida del residuo utilizando una columna de 120 g de sílice RediSep R_f® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-70%/hexano con una detención de EtOAc al 70%/hexano, proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{30}H_{41}BClN_3O_7Si$ 629,25, m/e observado: 630,46 $(M+H)^+$ (Tr 1,34 / 2 min).

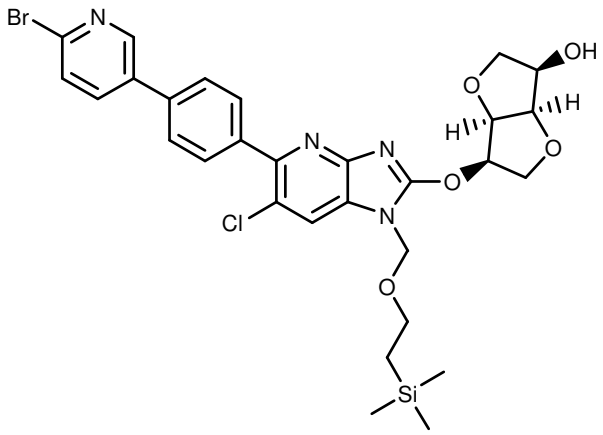
INTERMEDIO 9



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

Se añadió Tetrakis paladio (189,5 mg, 0,164 mmol) a una solución turbia en agitación del intermedio 8 (0,98 g, 1,556 mmol), 2,5-dibromopiridina (375,5 mg, 1,585 mmol) y carbonato sódico (669,9 mg, 6,32 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno antes de calentarse a 80 ºC. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una espuma de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida de la espuma, utilizando una columna de 80 g de sílice RediSep R_f® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-80%/hexano con una detención de EtOAc al 80%/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{29}H_{32}BrClN_4O_5Si$ 658,1, 660,1, m/e observado: 659,36, 661,33 $(M+H)^+$ (Tr 1,33 / 2 min).

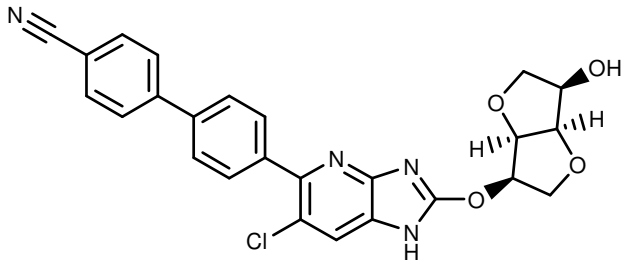
INTERMEDIO 10



(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(6-bromo-3-piridil)fenil]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol Se añadió Tetrakis paladio (134,9 mg, 0,117 mmol) a una solución turbia en agitación del intermedio 8 (625,8 mg, 0,993 mmol), 2-bromo-5-yodopiridina (313,1 mg, 1,103 mmol) y fosfato potásico (631,3 mg, 2,97 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno antes de calentarse a 80 ºC. Después de 7,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una espuma de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida de la espuma, utilizando una columna de 40 g de sílice RediSep R_f® y

empleando un gradiente de EtOAc al 0-80%/hexano con una detención de EtOAc al 80%/hexano, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, siguiendo liofilización a partir de etanol y benceno. CL-EM: calculado para $C_{29}H_{32}BrClN_4O_5Si$ 658,1, 660,1, m/e observado: 659,30, 661,33 $(M+H)^+$ (Tr 1,31 / 2 min).

INTERMEDIO 11



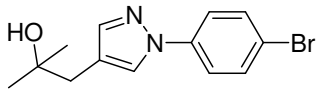
4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo

Etapa A 4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo. Se añadieron LiOH (0,22 ml, 0,660 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) diclorometano (24,1 mg, 0,030 mmol) a una solución agitada del intermedio 7 (153,1 mg, 0,263 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (126,4 mg, 0,552 mmol) en 1,4-dioxano (2,1 ml) y agua (0,31 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno antes de calentarse a 80 ºC. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color pardo. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando una columna de 4 g de sílice RediSep R_f® y las siguientes condiciones: un gradiente de EtOAc al 0-60%/hexano, un detención de EtOAc al 60%/hexano, un gradiente de EtOAc al 60%-70%/hexano, y una detención de EtOAc al 70%/hexano. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se liofilizaron a partir de etanol y benceno para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: calculado para: $C_{31}H_{33}ClN_4O_5Si$ 604,19, m/e observado: 605,21 $(M+H)^+$ (Tr 1,31 / 2 min).

Etapa B 4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo. Una mezcla de 4-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]benzonitrilo (49,4 mg, 0,082 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y $KHSO_4$ acuoso saturado (0,06 ml) se calentó a 40 ºC con agitación. Después de 6,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se colocó en el refrigerador durante una noche y después se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo. El pH

se ajustó a pH 14 mediante la adición de NaOH 5 N (5,2 ml, 26 mmol). Se añadió THF (2 ml) a la mezcla de reacción, que se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05%, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, siguiendo liofilización a partir de etanol y benceno. CL-EM: calculado para: $C_{25}H_{19}ClN_4O_4$ 474,11, m/e observado: 475,12 $(M+H)^+$ (Tr 1,15 / 2 min).

INTERMEDIO 12



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

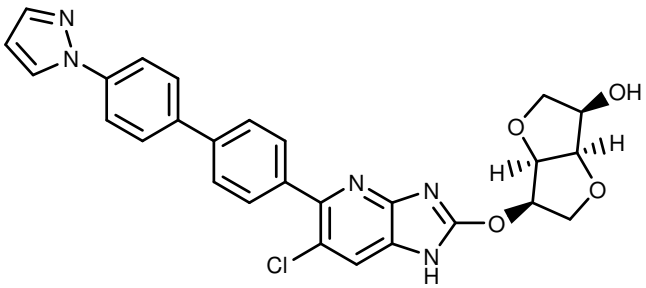
Etapa A 2-(1H-pirazol-4-il)acetato de metilo. Se puso ácido 2-(1H-pirazol-4-il)acético (970 mg, 7,69 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en metanol anhidro (80 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que el sólido se disolvió por completo. A esta solución se le añadió gota a gota durante 30 minutos una solución 2,0 M de trimetilsilildiazometano en hexanos (3,85 ml, 7,69 mmol). Un pequeño exceso de trimetilsilildiazometano se añadió hasta que persistió el color amarillo. La mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El aceite de color naranja resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho Biotage de 25 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano en 10 volúmenes de columna con una detención de 10 volúmenes de columna a metanol al5%. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro y transparente. ^{1}H RMN δ (ppm) ($CDCl_3$): 7,54 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,55 (2H, s).

Etapa B 2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)propan-2-ol. Se puso 2-(1H-pirazol-4-il)acetato de metilo (700 mg, 4,99 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en THF anhidro (100 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota una solución 3,0 M de MeMgBr (15,38 ml, 46,10 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El aceite de color naranja

resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho Biotage de 25 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano en 15 volúmenes de columna con una detención de 5 volúmenes de columna a metanol al 10%. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN δ (ppm) ($CDCl_3$): 7,40 (2H, s), 2,63 (2H, s), 1,21 (6H, s).

Etapa C 1-(1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpropan-2-ol. Se colocaron 2-metil-1-(1H-pirazol-4-il)propan-2-ol (21 mg, 0,15 mmol), acetato de cobre (II) (27 mg, 0,15 mmol) y ácido 4-bromofenilborónico (30 mg, 0,15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en 1,2-dicloroetano (1 ml). Se añadieron tamices moleculares 4A (~20 mg) y piridina (36 ul, 36 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 9 horas mientras se abría a la atmósfera. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ , se aclaró con metanol y se concentró a presión reducida. El aceite de color naranja resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice Biotage 50 g (2 x 25 g en series) eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano en 30 volúmenes de columna. Las fracciones de producto deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro (25 mg, 54%). CL-EM: calculado para $C_{13}H_{15}BrN_{20}$; 295,17, m/e observado: 296,87 $(M+H)^+$ (Tr 1,75 / 4 min). ^{1}H RMN δ (ppm) ($CDCl_3$): 7,77 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,55 (4H, s), 2,67 (2H, s), 1,26 (6H, s).

EJEMPLO 163

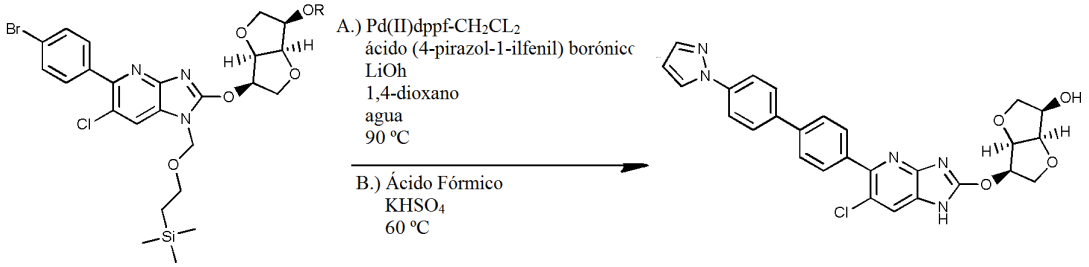


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilfenil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilfenil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadieron ácido (4-pirazol-1-ilfenil)borónico (127 mg, 0,675 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (45,9 mg, 0,056 mmol) y LiOH (0,469 ml, 1,407 mmol) a una mezcla agitada del intermedio 7 (328 mg, 0,563 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,8 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno antes de calentarse a 90 ºC. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (50 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml).

Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice Biotage™ 25S y empleando un gradiente de EtOAc al 0-80%/hexano, proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para $C_{33}H_{36}ClN_5O_5Si$ 645,22, m/e observado: 646,48 $(M+H)^+$ (Tr 1,32 / 2 min).

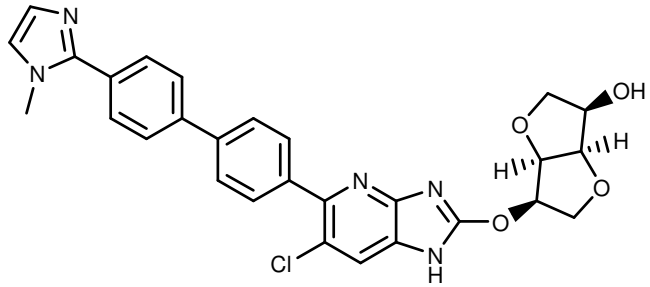
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilfenil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se combinaron ácido fórmico (3 ml, 78 mmol), $KHSO_4$ acuoso saturado (0,33 ml, 0,289 mmol) y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(4-pirazol-1-ilfenil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo-[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (187 mg, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a >11 mediante la adición de NaOH (3120 mg, 78 mmol) en agua (5 ml). Se añadió THF (5 ml) a la mezcla de reacción, después la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 19 x 100 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%-90%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 90%/agua + TFA al 0,05%. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se liofilizaron a partir de acetonitrilo y agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{27}H_{22}ClN_5O_4$ 515,14, m/e observado: 515,92 $(M+H)^+$ (Tr 1,16 / 2 min); ^1H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 2 Hz, 1H), 5,56 (ct, J = 5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,28-4,31 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 5,5 Hz, 10,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 4,5 Hz, 10 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 8,8 Hz, 1H).



El material de partida de alcohol de isoamida se desprotegió (R=H) o protegió con TBS

(R=OTBS) durante la reacción de acoplamiento de complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano usada para preparar el Ejemplo 163, como se ha mostrado anteriormente. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción, dando el alcohol desprotegido.

EJEMPLO 164



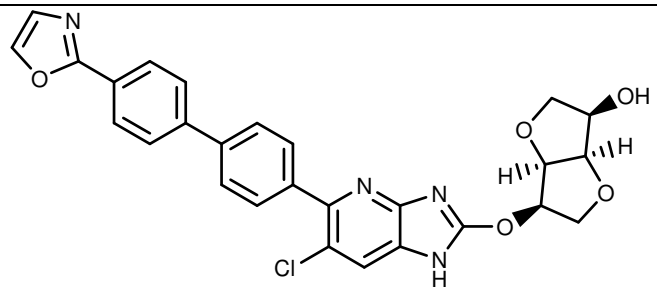
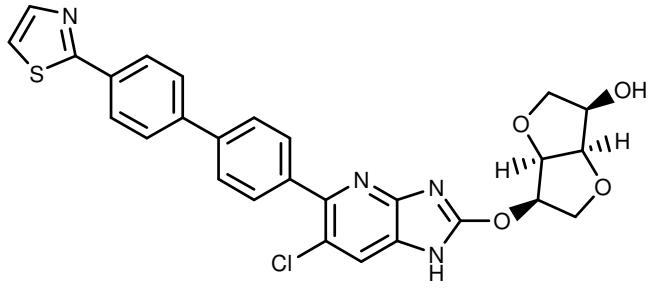
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(1-metilimidazol-2-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

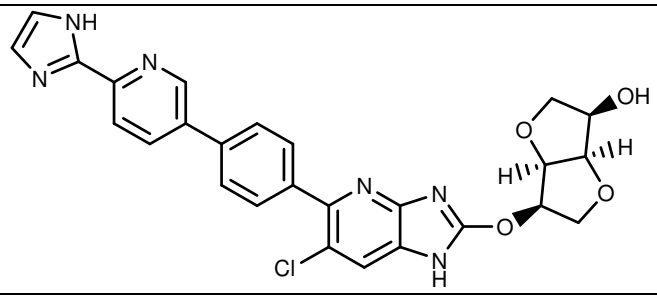
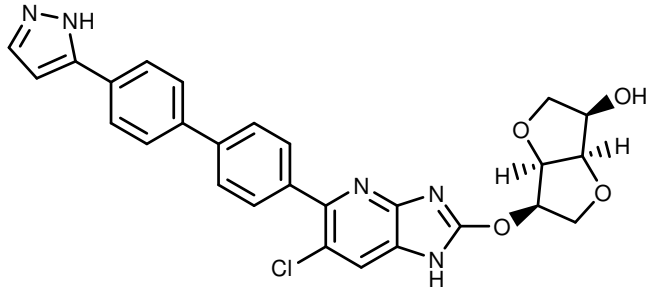
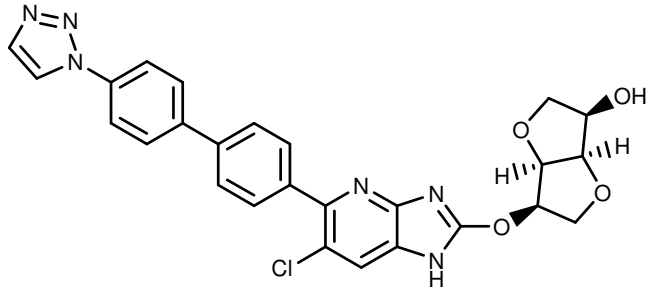
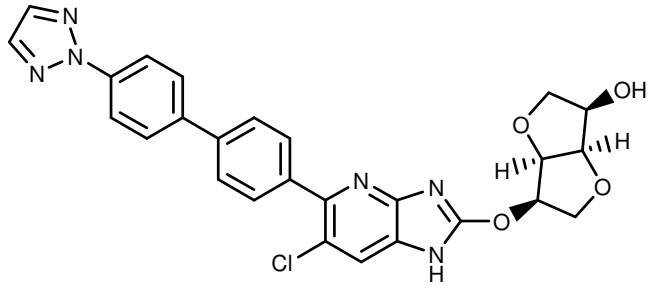
Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-bromofenil)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de ácido fórmico (4,5 ml, 117 mmol), $KHSO_4$ acuoso saturado (0,5 ml, 0,940 mmol) y el intermedio 7 (548 mg, 0,940 mmol) se calentó a 60 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a >pH 11 mediante la adición de NaOH (4680 mg, 117 mmol) en agua (10 ml). Se añadió THF (10 ml) a la mezcla de reacción, que se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice Biotage™ 25M y empleando un gradiente de MeOH al 0-10%/DCM, proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{18}H_{15}BrClN_3O_4$ 450,99, 452,99, m/e observado: 452,00, 454,02 $(M+H)^+$ (Tr 1,14 / 2 min).

Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(1-metilimidazol-2-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadieron 1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]imidazol (26,4 mg, 0,093 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (6,33 mg, 7,75 µmol) y LiOH (0,065 ml, 0,194 mmol) a una mezcla agitada de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[5-(4-bromofenil)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (35,1 mg, 0,078 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,8 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 ºC. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (30 ml) y NH_4Cl saturado (30 ml). La

capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, usando una placa de gel de sílice de 500 micrómetros, 20 cm x 20 cm, que se desarrolló usando MeOH al 10% /DCM. El material aislado de la placa se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 19 x 100 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%-90%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 90%/agua + TFA al 0,05%. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron a presión reducida y se liofilizaron a partir de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{28}H_{24}ClN_5O_4$ 529,15, m/e observado: 530,28 $(M+H)^+$ (Tr 1,00 / 2 min); ^1H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 8,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,81-7,88 (m, 7H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,55 (ct, J = 5,5 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28-4,29 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 5,8 Hz, 10,3 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 4,5 Hz, 10,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

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

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

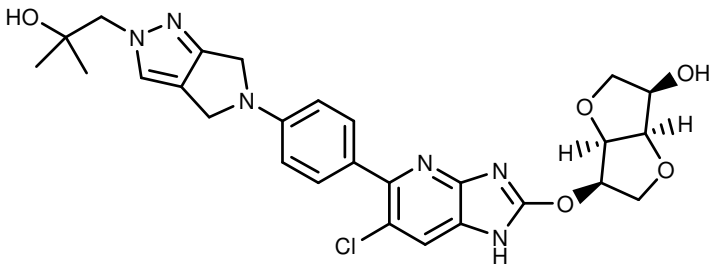
167		517,28 R= H*
168		516,21 R= TBS*
169		517,20 R= TBS*
170		517,20 R= TBS*

*El material de partida de alcohol de isomanida se desprotegió (en forma de -OH) o se protegió con TBS (en forma de -OTBS) durante la reacción de acoplamiento del complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano usada para preparar los Ejemplos 164-170 en la Tabla 10. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción, dando el alcohol desprotegido (-OH). El uso de protección con TBS se indica en la entrada de espectro de masas de los Ejemplos 164-170 en la Tabla 10.

Los materiales de partida de dihidropirrolo[3,4-c]pirazol sustituido usados en las reacciones de acoplamiento de los Ejemplos 171-178 se prepararon usando procedimientos descritos en el documento WO 2011/028455, y modificaciones de los procedimientos conocidos

por los expertos en la materia. El Ejemplo 173 usa una mezcla de regioisómeros 1-(ciclopropilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol y 2-(ciclopropilmetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol como material de partida. El Ejemplo 177 se obtiene a partir del material de partida 2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol. El Ejemplo 176 usa N-etil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-sulfonamida como material de partida; la sulfonamida de N-etil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-sulfonamida se hidroliza en las condiciones de reacción para dar el Ejemplo 176.

EJEMPLO 171



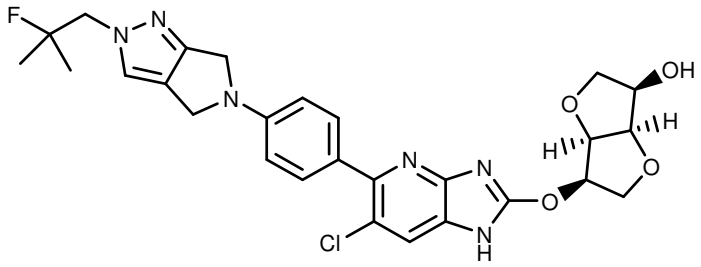
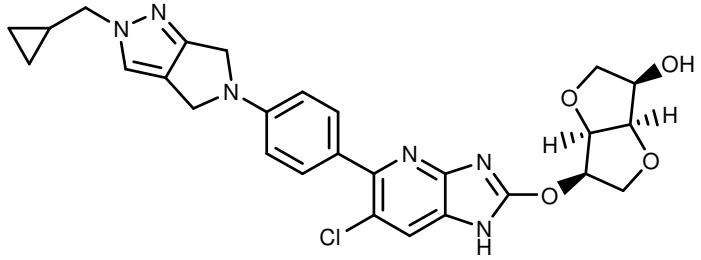
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

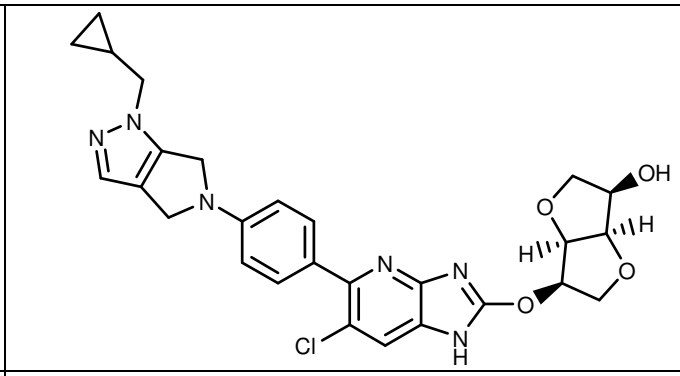
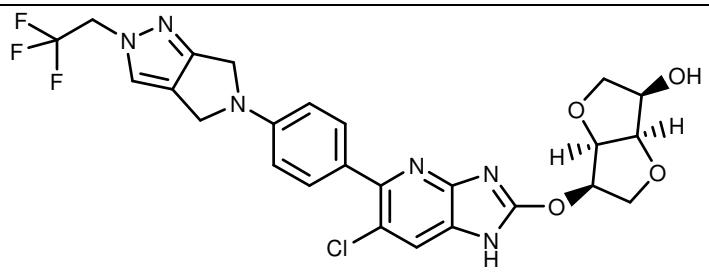
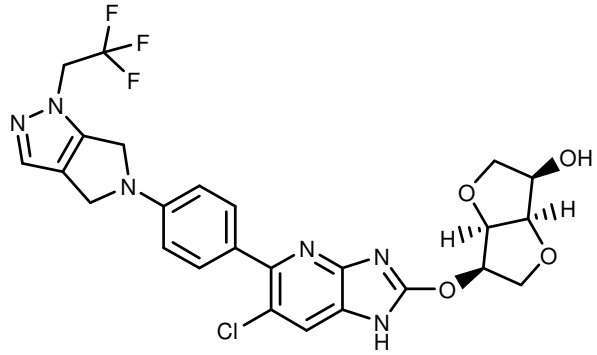
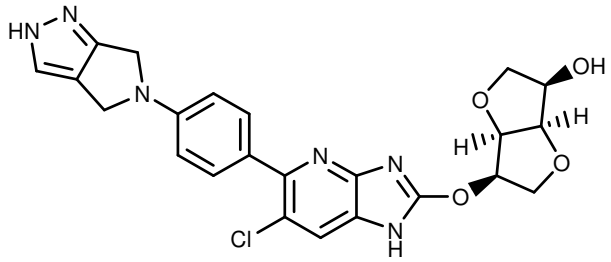
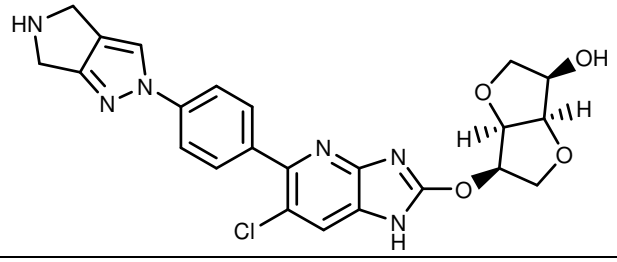
Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3,8 mg, 0,0041 mmol) y 1-fenil-2-(di-terc-butilfosfino)-1H-pirrol (3,0 mg, 0,010 mmol) en dioxano (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Una solución de 1-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-il)-2-metil-propan-2-ol; ácido 2,2,2-trifluoroacético (68,7 mg, 0,233 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (0,2 ml, 0,4 mmol) y el intermedio 7 (72,0 mg, 0,124 mmol) en dioxano (1,2 ml) se añadió al catalizador anterior y la mezcla se cubrió con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite a 110 ºC durante 20 horas. La mezcla resultante se añadió a acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (1 x 10 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó hasta un aceite. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se colocó en una placa de sílice preparativa (1 x 1000 u) que se desarrolló en la banda UV activa, eluyendo con acetato de etilo para dar un aceite después de evaporación. CL-EM: calculado para $C_{33}H_{43}ClN_6O_6Si$ 682,27, observado m/e: 683,57 $(M+H)^+$ (Tr 1,25/ 2,0 min).

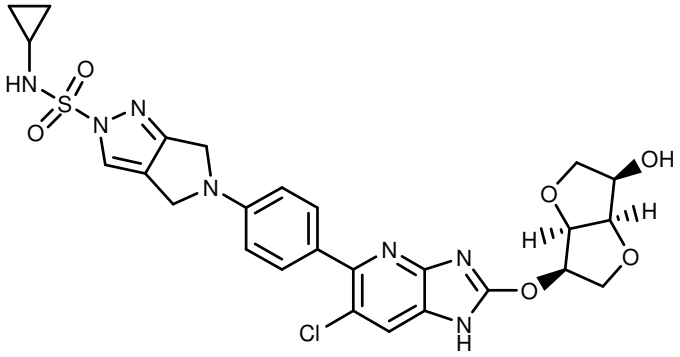
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (48,8 mg, 0,07 mmol), ácido fórmico (1,5 ml) y

$KHSO_4$ acuoso saturado (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se colocó en un refrigerador. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadieron 7 gotas de NaOH acuoso 3 N durante 15 minutos. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-80%/agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro, siguiendo liofilización. CL-EM: calculado para $C_{27}H_{29}ClN_6O_5$ 552,19, m/e observado: 553,44 $(M+H)^+$ (Tr 1,09 / 2,0 min); ^1H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,96 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,59 (m,1H), 4,98 (dd,1H), 4,48 (dd,1H), 4,30 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H) and 1,20 (s, 6H).

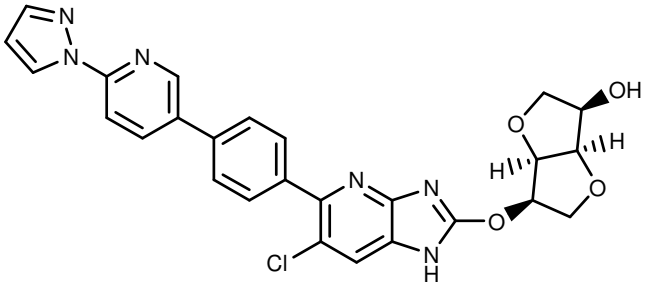
Tabla 11. Los compuestos en la Tabla 11 se prepararon de acuerdo con los métodos en el Ejemplo 171, partiendo de los materiales de partida apropiados.

Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
172		555,08
173		535,07 mezcla de regioisomeros

		
174		562,99
175		563,08
176		481,07
177		480,92

178		585,13

EJEMPLO 179

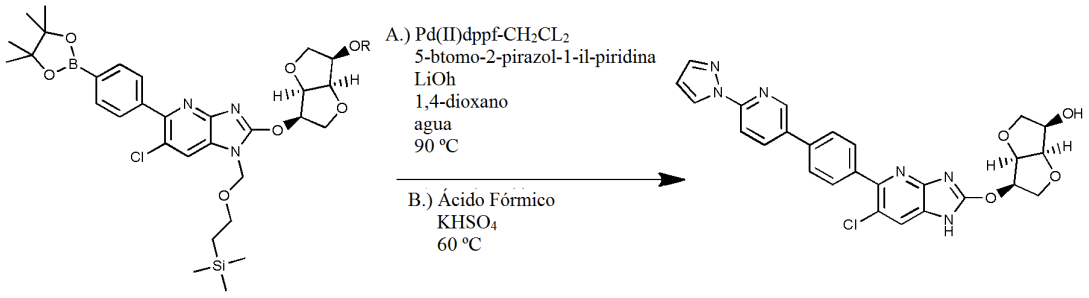


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadieron 5-bromo-2-pirazol-1-il-piridina (0,879 g, 3,92 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,267 g, 0,327 mmol) y LiOH (2,72 ml, 8,17 mmol) a una mezcla agitada del intermedio 8 (2,06 g, 3,27 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (2,4 ml). La mezcla de reacción se puso en atmósfera de nitrógeno y después se calentó a 90 ºC. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice Biotage™ 40M y empleando un gradiente de EtOAc al 0-80%/hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para $C_{32}H_{35}ClN_6O_5Si$ 646,21, m/e observado: 647,53 $(M+H)^+$ (Tr 1,32 / 2 min).

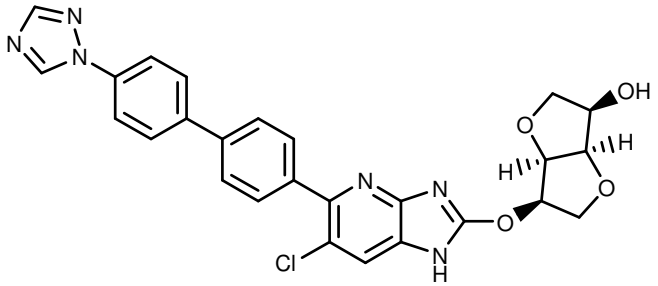
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de ácido fórmico (6 ml, 156 mmol), $KHSO_4$ acuoso saturado (0,66 ml, 2,58 mmol) y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(6-pirazol-1-il-3-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (1,67 g, 2,58 mmol) se agitó a 60 ºC durante una

noche y después se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH >11 mediante la adición de NaOH (6,24 g, 156 mmol) en agua (5 ml). Se añadió THF (10 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla bifásica se separó. La capa orgánica y el precipitado de color blanco resultante se concentraron a presión reducida, se disolvieron de nuevo en DMSO, y se filtraron antes de purificarse por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 19 x 100 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%-90%/agua + TFA al 0,05% seguido de un enjuague con acetonitrilo al 90%/agua + TFA al 0,05%. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con MeOH y se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516,13, m/e observado: 517,22 $(M+H)^+$ (Tr 1,16 / 2 min); ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,8 Hz, 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81-7,83 (m, 6H), 6,84 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,56 (ct, J = 5,5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 6,0 Hz, 10 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 4,8 Hz, 10,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 7,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 8,5 Hz, 1H).



El alcohol de isomanida se desprotegió (R=H) o se protegió con TBS (R=TBS) durante la reacción de acoplamiento usada para preparar el Ejemplo 179, como se ha mostrado anteriormente. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción, dando el alcohol desprotegido (R=H).

EJEMPLO 180

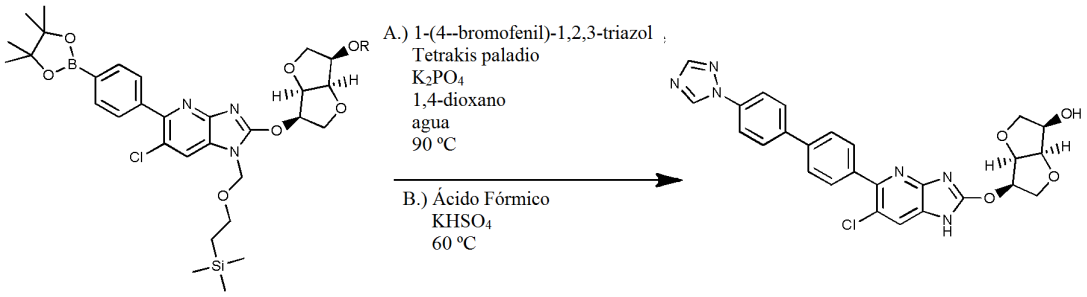


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadieron 1-(4-bromofenil)-1,2,4-triazol (0,557 g, 2,486 mmol), Tetrakis paladio (0,383 g, 0,331 mmol) y fosfato potásico (1,407 g, 6,63 mmol) a una mezcla agitada del intermedio 8 (1,044 g, 1,657 mmol) en dioxano (9 ml) y agua (2,4 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno antes de calentarse a 90 ºC. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc (100 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante utilizando una columna de gel de sílice Biotage™ 40M y empleando un gradiente de EtOAc al 0-100%/ hexano, proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para $C_{32}H_{35}ClN_6O_5Si$ 646,21, m/e observado: 647,01 $(M+H)^+$ (Tr 1,26 / 2 min).

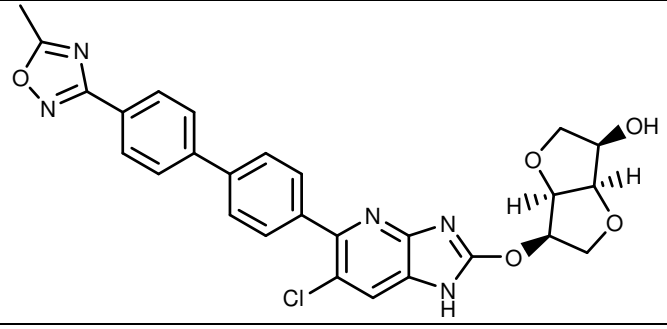
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de ácido fórmico (3 ml, 68,8 mmol), $KHSO_4$ acuoso saturado (0,33 ml, 1,777 mmol) y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (1,15 g, 1,777 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante una noche y después se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH >11 mediante la adición de NaOH (2,75 g, 68,8 mmol) en agua (5 ml). Se añadió THF (5 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla bifásica se separó. La capa orgánica y el precipitado de color blanco resultante que se había formado se concentraron a presión reducida, se disolvieron de nuevo en DMSO y se filtraron antes de purificarse por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 19 x 100 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10%-90%/agua + TFA al 0,05% seguido de un enjuague con acetonitrilo al 90%/agua + TFA al 0,05%. Las fracciones deseadas se

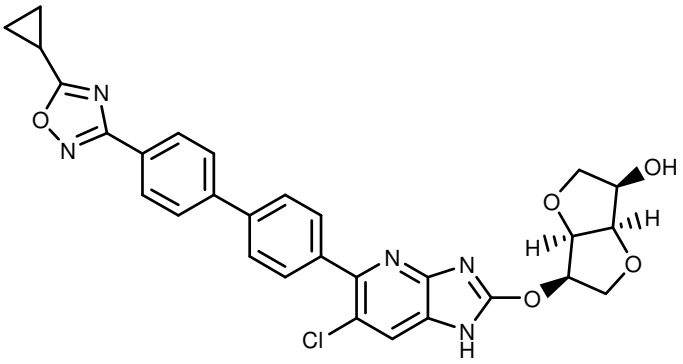
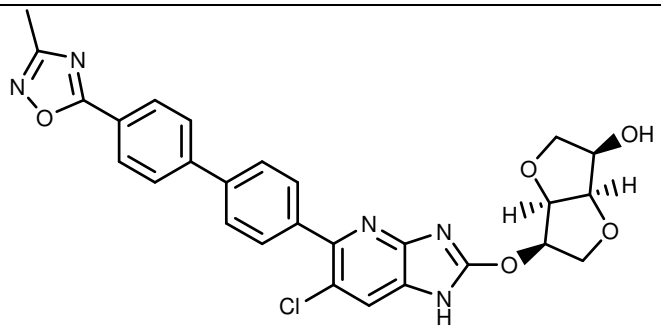
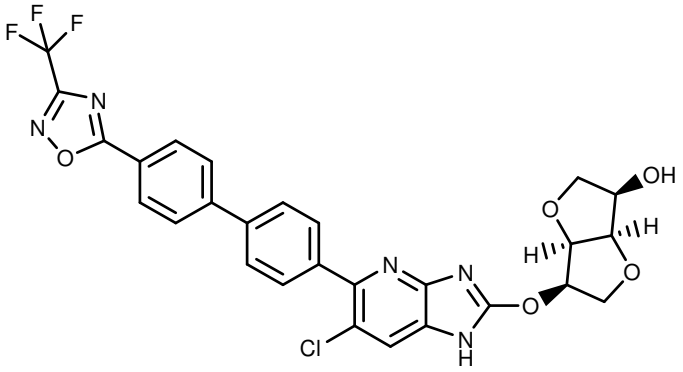
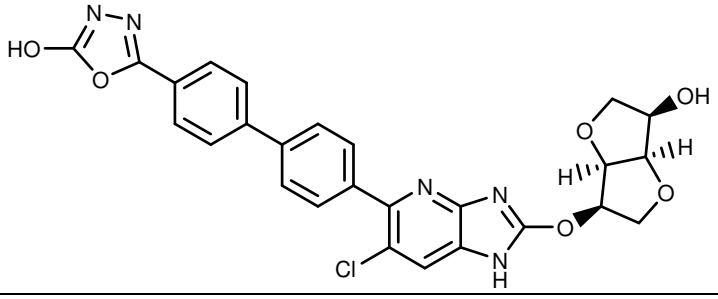
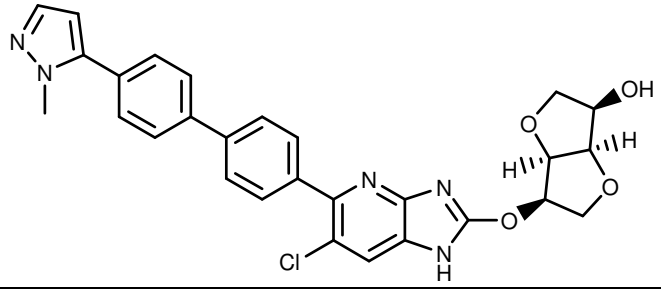
combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con MeOH y se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516,13, m/e observado: 516,85 $(M+H)^+$ (Tr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

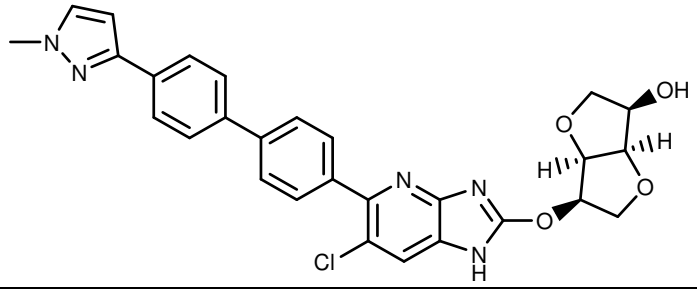
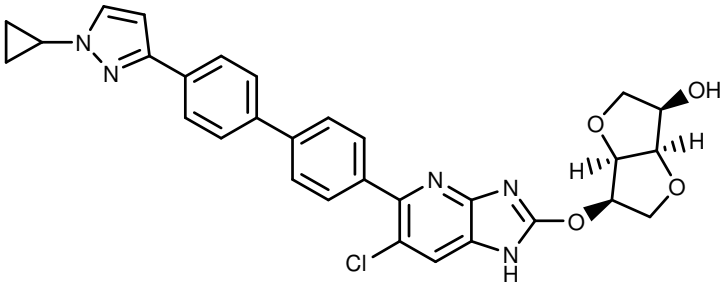
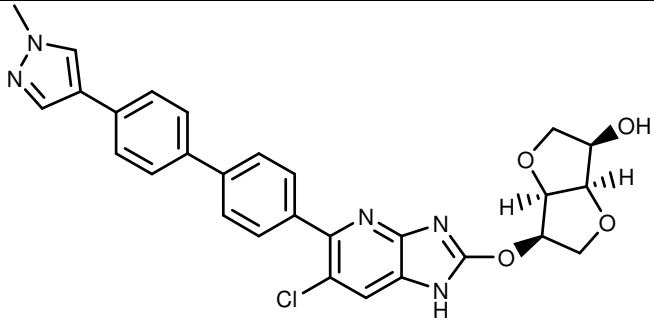
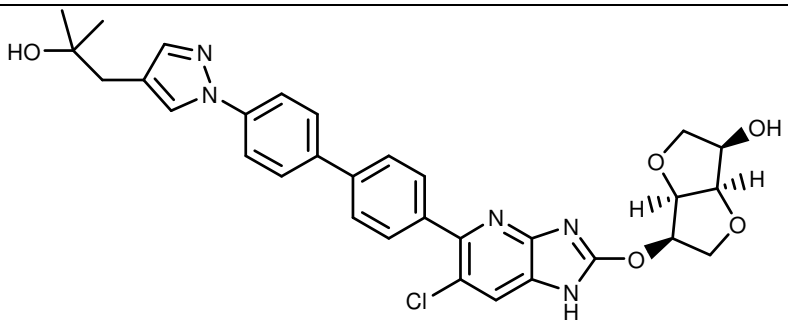
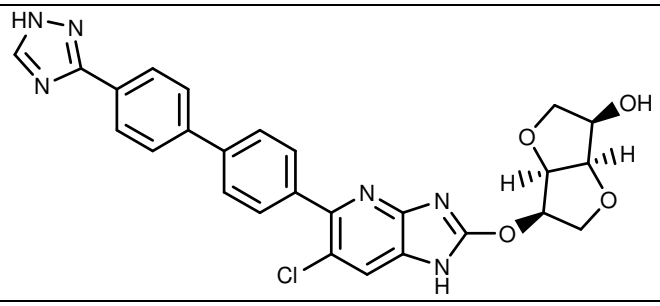


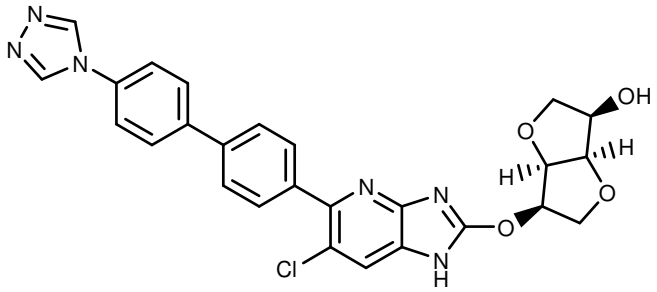
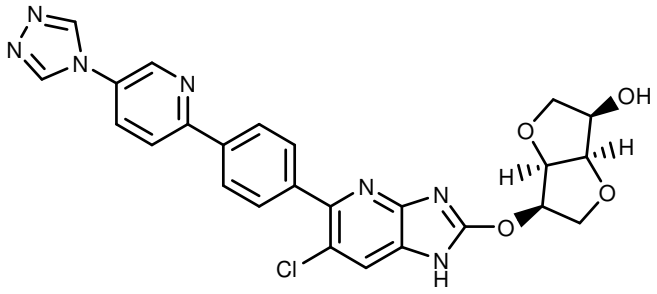
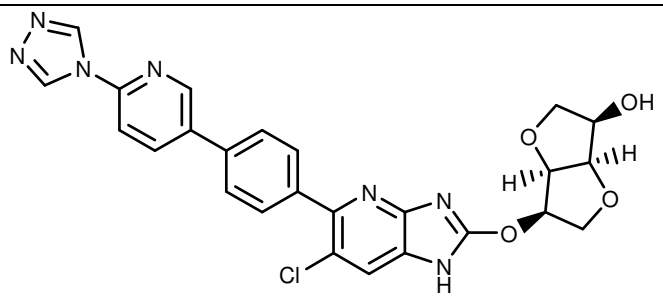
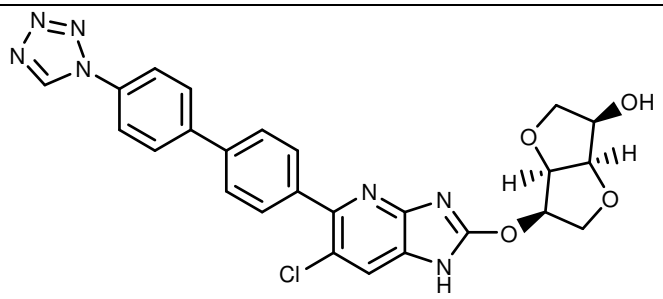
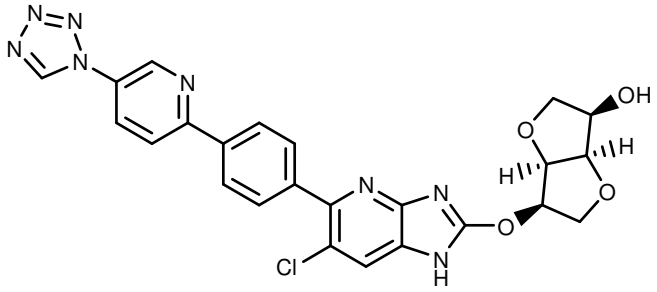
El material de partida de alcohol de isomanida se desprotegió (R=H) o se protegió con TBS (R=TBS) durante la reacción de acoplamiento usada para preparar el Ejemplo 180, como se ha mostrado anteriormente. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción, dando el alcohol desprotegido (R = H).

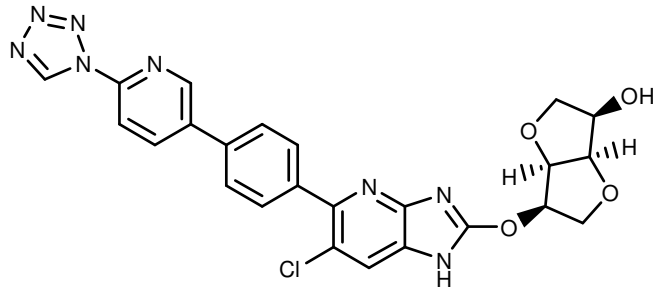
Tabla 12. Los compuestos en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con los métodos en Ejemplos 179 y 180, partiendo de los materiales de partida apropiados.

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

182		558,36 R=H*
183		532,29 R=H*
184		586,32 R=H*
185		534,34 R=H*
186		529,97 R=H*

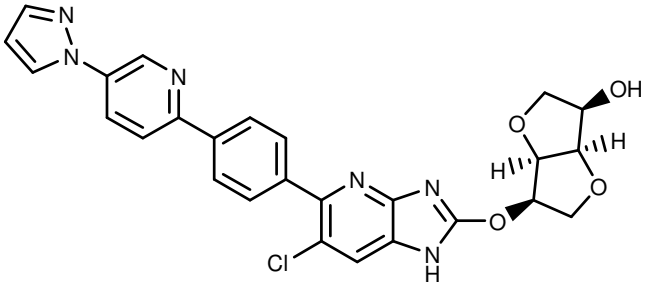
187		529,96 R=H*
188		556,43 R=H*
189		530,29 R=H*
190		587,97 R=H*
191		517,27 R=H*

192		517,34 R=TBS*
193		518,26 R=TBS*
194		518,41 R=H*
195		517,99 R=H*
196		518,98 R=H*

197		519,35 R=H*

*El material de partida de alcohol de isoaminida se desprotegió (como -OH) o se protegió con TBS (como -OTBS) durante la reacción de acoplamiento usada para preparar los Ejemplos 181-197 en la Tabla 12. Se observó que el grupo TBS se desbloqueaba sustancialmente durante la reacción, dando el alcohol desprotegido (-OH). El uso de protección con TBS se indica en la entrada de espectro de masas de los Ejemplos 181-197 en la Tabla 12.

EJEMPLO 198



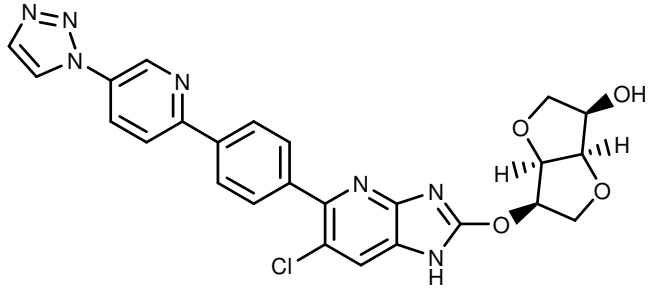
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-(5-pirazol-1-il-2-piridil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

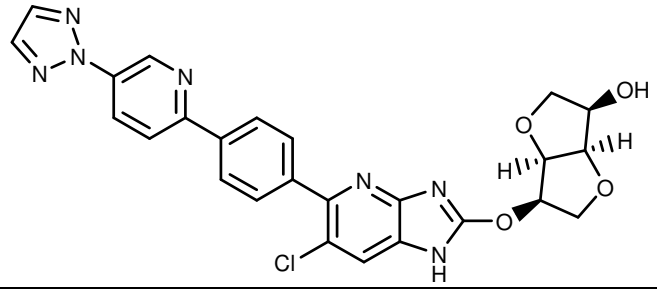
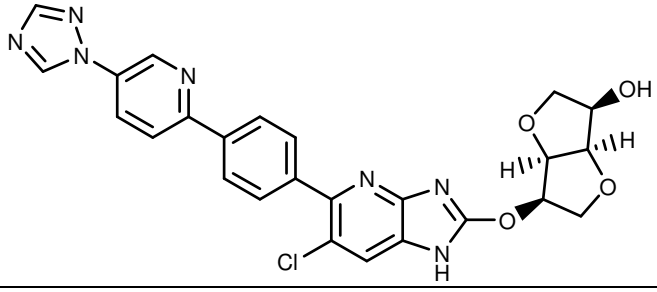
Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(5-pirazol-1-il-2-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla del intermedio 9 (81,0 mg, 0,123 mmol), pirazol (11,2 mg, 0,165 mmol), fosfato potásico (76,1 mg, 0,359 mmol) y yoduro de cobre (I) (5,0 mg, 0,026 mmol) se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3 x). Se añadieron trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (10 µl, 0,063 mmol) y DMF (0,25 ml) y la suspensión se calentó a 110 ºC con agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de una capa de Celite™, y se enjuagó con EtOAc (75 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color ámbar. La cromatografía preparativa del residuo usando dos placas de gel de sílice de 500 micrómetros, 20 cm x 20 cm, que se desarrollaron usando EtOAc al 80%/Hexanos proporcionó el producto deseado en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para $C_{32}H_{35}ClN_6O_5Si$ 646,21, m/e observado: 647,45 $(M+H)^+$ (Tr 1,27 / 2 min).

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

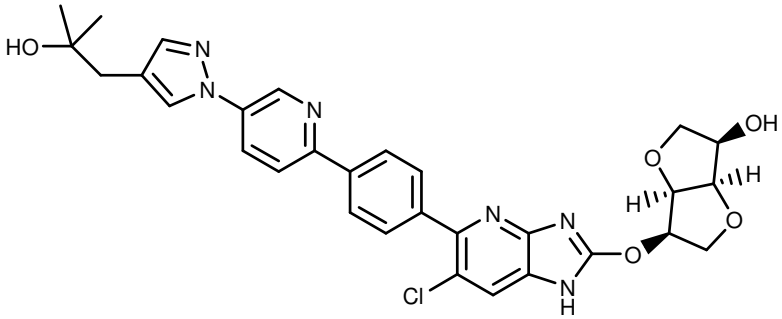
(3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(5-pirazol-1-il-2-piridil)fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (32,7 mg, 0,051 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y $KHSO_4$ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 ºC con agitación. Después de 16,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 14 mediante la adición de NaOH 5 N (5,8 ml, 29 mmol). Se añadió THF (2 ml) a la mezcla de reacción, que se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color blanco. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-70%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague sólido de acetonitrilo al 70%/agua + TFA al 0,05% seguido de liofilización a partir de etanol y benceno proporcionó el compuesto del título en forma de un producto de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{26}H_{21}ClN_6O_4$ 516,13, m/e observado: 517,35 $(M+H)^+$ (Tr 1,11 / 2 min); ^1H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 9,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,6 Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,61 (ct, J = 5,2 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 6,8 Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,6, 1H).

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

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

200		518,36
201		518,32

EJEMPLO 202



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

Etapa A Ácido 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acético. A una mezcla del intermedio 9 (196,6 mg, 0,298 mmol), 2-(1H-pirazol-4-il)acetato de metilo (87,2 mg, 0,622 mmol), fosfato potásico (191,9 mg, 0,904 mmol) y yoduro de cobre (I) (11,9 mg, 0,062 mmol) en un vial de 8 ml se le añadió trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (20,0 µl, 0,127 mmol) y DMF (0,6 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 ºC. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (50 ml) y HCl 2 N (50 ml). La mezcla bifásica se filtró y los sólidos se recogieron. El filtrado bifásico se repartió, mientras que los sólidos se lavaron con EtOAc (2 x 30 ml). Cada uno de estos lavados de EtOAc se usó para extraer la capa acuosa. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de

color amarillo. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. Los sólidos filtrados se lavaron con MeOH (30 ml), que se combinaron con el residuo del tratamiento y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05%, proporcionó el compuesto deseado en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{34}H_{37}ClN_6O_7Si$ 704,22, m/e observado: 705,32 $(M+H)^+$ (Tr 1,20 / 2 min).

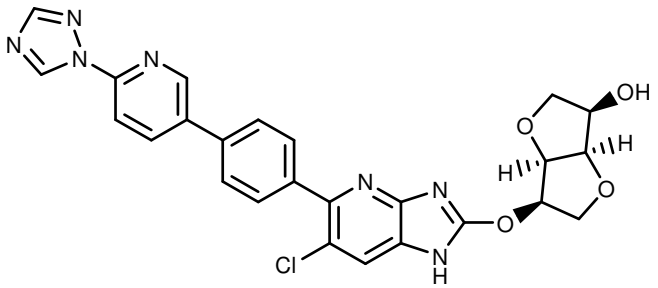
Etapa B 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-Hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo. Se añadió TMS-diazometano (2 M en hexanos, 0,15 ml, 0,300 mmol) a una solución agitada de ácido 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acético (27,3 mg, 0,039 mmol) en MeOH (0,5 ml) y DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto deseado en forma de un residuo de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{35}H_{39}ClN_6O_7Si$ 718,23, m/e observado: 719,31 $(M+H)^+$ (Tr 1,26 / 2 min).

Etapa C (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-2-piridil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,2 ml, 0,600 mmol) a una solución agitada de 2-[1-[6-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-3-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo de la Etapa B en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05%, proporcionó el compuesto deseado en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{36}H_{43}ClN_6O_6Si$ 718,27, m/e observado: 719,52 $(M+H)^+$ (Tr 1,23 / 2 min).

Etapa D (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-2-

piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-2-piridil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoxi-metil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (10,1 mg, 0,014 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y $KHSO_4$ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 ºC con agitación. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de enfriarse a 0 ºC en un baño de hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 14 mediante la adición de NaOH 5 N (5,8 ml, 29,0 mmol). Se añadió THF (2 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color blanco. Este material se disolvió en DMSO / MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05%. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se liofilizaron a partir de etanol y benceno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: calculado para $C_{30}H_{29}ClN_6O_5$ 588,19, m/e observado: 589,28 $(M+H)^+$ (Tr 1,10 / 2 min); ^1H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 9,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,7 Hz, 8,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,58 (ct, J = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 5,4 Hz, 10,2 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 4,7 Hz, 10,2 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).

EJEMPLO 203



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

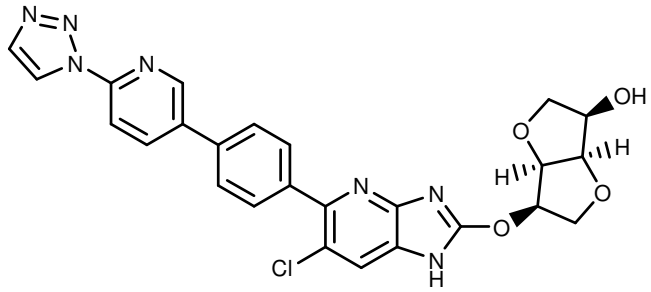
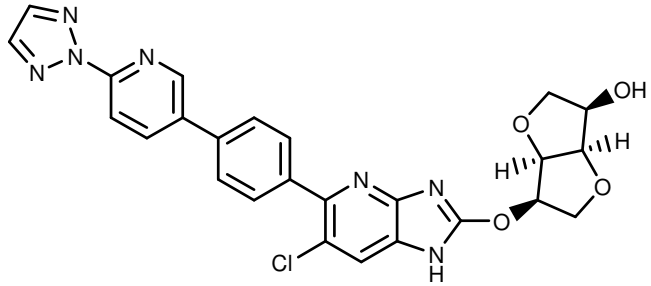
Etapa A (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-il)-3-piridil]fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. A una mezcla del intermedio 10 (89,7 mg, 0,136 mmol), 1,2,4-triazol (11,5 mg, 0,167 mmol),

yoduro de cobre (I) (5,4 mg, 0,028 mmol) y fosfato potásico (71,8 mg, 0,338 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (10 µl, 0,063 mmol) y DMF (0,27 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 ºC con agitación. Después de 25 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de una capa de Celite™ y se enjuagó con EtOAc (75 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo amarillo pálido. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, usando una placa de gel de sílice de 500 micrómetros, 20 cm x 20 cm, que se desarrolló usando EtOAc al 85%/Hexanos para dar un residuo incoloro. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05% para dar el compuesto deseado en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para $C_{31}H_{34}ClN_7O_5Si$ 647,21, m/e observado: 648,45 $(M+H)^+$ (Tr 1,27 / 2 min).

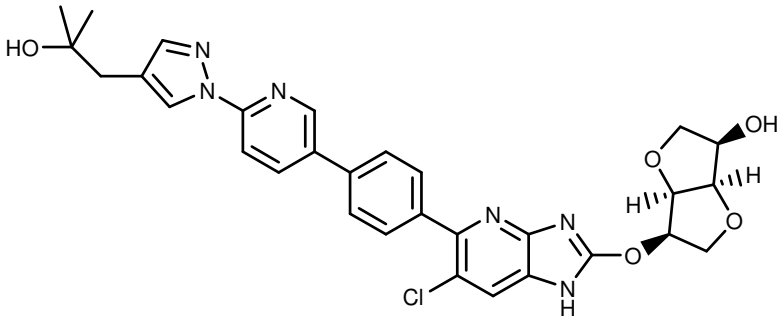
Etapa B (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[6-(1,2,4-triazol-1-il)-3-piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

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

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

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

EJEMPLO 206



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

Etapa A Ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético. A una mezcla de 2-(1H-pirazol-4-il)acetato de metilo (36,9 mg, 0,263 mmol), el intermedio 10 (147,3 mg, 0,223 mmol), fosfato potásico (152,9 mg, 0,720 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,8 mg, 0,046 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trans-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (15 µl, 0,095 mmol) y DMF (0,45 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 ºC con agitación. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (100 ml) y HCl 2 N

(30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de una capa de Celite™. El sólido de la parte superior del lecho de Celite™ se disolvió en DMA y se combinó con el filtrado bifásico. El sólido resultante se recogió por filtración de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo amarillo pálido. El sólido recogido de la filtración de la capa acuosa y el residuo de la capa orgánica se disolvieron en DMSO y MeOH, y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05% seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05%. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{34}H_{37}ClN_6O_7Si$ 704,22, m/e observado: 705,13 $(M+H)^+$ (Tr 1,24 / 2 min).

Etapa B 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo. Se añadió TMS-diazometano (2 M en hexanos, 0,06 ml, 0,120 mmol) a una suspensión agitada del ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético (60,4 mg, 0,086 mmol) en MeOH (1 ml). DCM (0,6 ml) se añadió a la mezcla de reacción para una solución de color amarillo. Se añadió más cantidad de TMS-diazometano (2 M en hexanos, 0,04 ml, 0,080 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, usando dos placas de gel de sílice de 500 micrómetros, 20 cm x 20 cm, que se desarrollaron usando EtOAc al 75%/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para $C_{35}H_{39}ClN_6O_7Si$ 718,23, m/e observado: 719,03 $(M+H)^+$ (Tr 1,29 / 2 min).

Etapa C Ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético. Una mezcla de 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1-(2-trimetilsilil-etoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo (28,5 mg, 0,040 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y $KHSO_4$ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 ºC con agitación. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de repartirse entre EtOAc (40 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml). Un precipitado de color blanco se formó durante la repartición. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 20 ml). Se añadió HCl 2 N (20 ml) a la capa de salmuera, disolviendo el precipitado de color blanco. La capa de salmuera/HCl 2 N se repartió con las capas orgánicas combinadas. Las capas acuosas se combinaron y el pH se ajustó a ~ pH 3 mediante la adición de HCl 2 N. Las capas

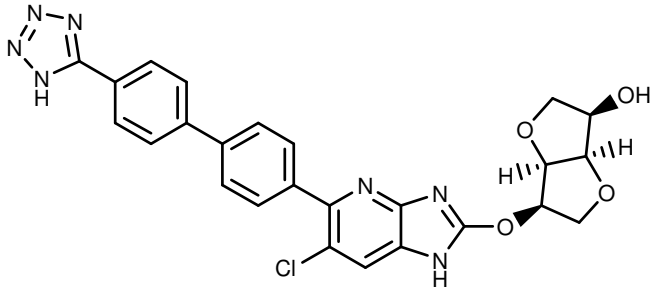
acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml) antes de combinarse con las capas orgánicas originales. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla de: ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético y 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo en forma de un residuo amarillo pálido. Este residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{28}H_{23}ClN_6O_6$ 574,14, m/e observado: 574,90 $(M+H)^+$ (Tr 1,11 / 2 min).

Etapa D 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo. Se añadió TMS-diazometano (2 M en hexanos, 25 µl, 0,050 mmol) a una solución turbia en agitación de la mezcla de ácido 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acético y 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetato de metilo (23,1 mg) de la Etapa C en MeOH (0,7 ml) y DCM (0,7 ml). Se añadió más cantidad de MeOH (0,5 ml), DCM (0,7 ml) y TMS-diazometano (20 µl, 0,040 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 50 minutos, se añadió más cantidad de TMS-diazometano (20 µl, 0,040 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 35 minutos, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{29}H_{25}ClN_6O_6$ 588,15, m/e observado: 588,95 $(M+H)^+$ (Tr 1,15 / 2 min).

Etapa E (3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[6-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-1-il]-3-piridil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,13 ml, 0,390 mmol) a una solución agitada de 2-[1-[5-[4-[2-[[(3R,3aR,6R,6aR)-3-hidroxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi]-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-2-piridil]pirazol-4-il]acetatode metilo de la Etapa D en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió más cantidad de bromuro de metil-magnesio (0,05 ml, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción. Una hora después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido. La purificación por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un

gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05% seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05% y seguido de liofilización a partir de etanol y benceno proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{30}H_{29}ClN_6O_5$ 588,19, m/e observado: 588,95 $(M+H)^+$ (Tr 1,13 / 2 min); ^1H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 8,78 (s ancho, 1H), 8,50 (s ancho, 1H), 8,28 (dd, J = 2,0 Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d ancho, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 4H), 7,69 (s ancho, 1H), 5,58 (ct, J = 5,3 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 5,6 Hz, 10,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 4,7 Hz, 10,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 6,9 Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).

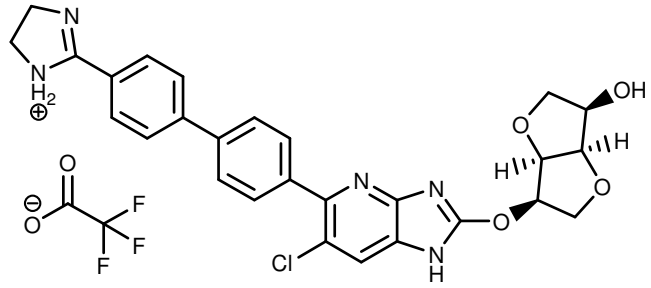
EJEMPLO 207



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

Una mezcla del intermedio 11 (27,9 mg, 0,059 mmol), azidotrimetilestaño (153,5 mg, 0,746 mmol) y tolueno (1 ml) se calentó a 110 ºC con agitación. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía preparativa de capa fina, usando dos placas de gel de sílice de 1000 micrómetros, 20 cm x 20 cm, que se desarrollaron usando 90:9:1 de DCM/MeOH/ácido acético para dar un sólido de color blanco. El producto se purificó de nuevo por cromatografía preparativa de capa fina usando una placa de gel de sílice de 500 micrómetros, 20 cm x 20 cm, que se desarrolló dos veces usando 90:9:1 de DCM/MeOH/ácido acético para dar un sólido de color blanco. Este material se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05% seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05%. Las fracciones deseadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se liofilizaron a partir de etanol y benceno para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para: $C_{25}H_{20}ClN_7O_4$ 517,13, m/e observado: 518,20 $(M+H)^+$ (Tr 1,08 / 2 min); ^1H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 5,56 (ct, J = 5,3 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 5,7 Hz, 10,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 4,8 Hz, 10,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 7,0 Hz, 8,3 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H).

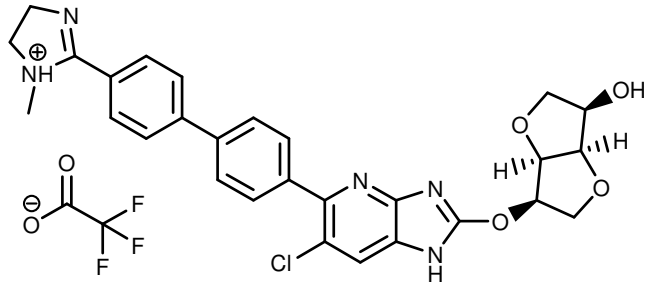
EJEMPLO 208

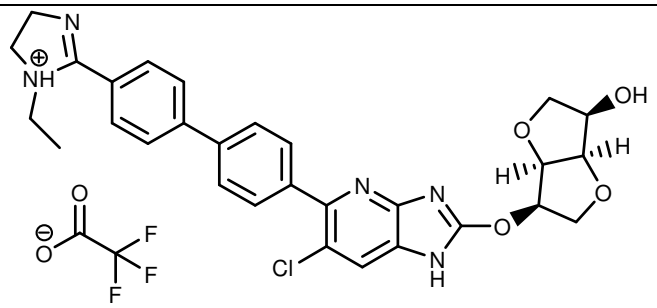
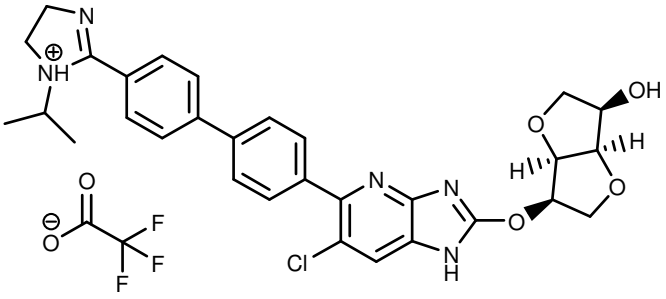
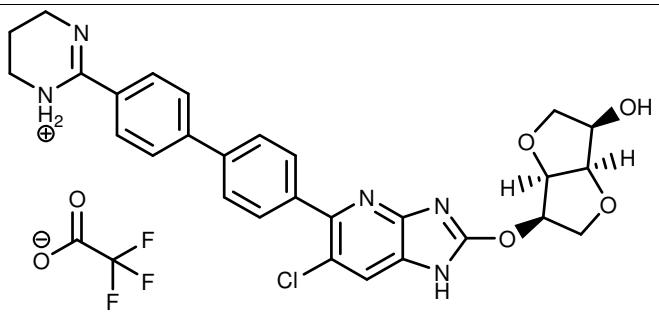


(3R,3aR,6R,6aR)-6-[[6-cloro-5-[4-[4-(2,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

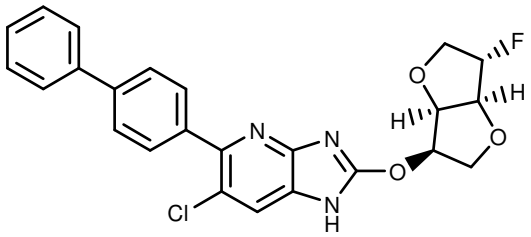
Una mezcla del intermedio 11 (28,4 mg, 0,060 mmol), etilendiamina (0,5 ml, 7,46 mmol) y disulfuro de carbono (6 µl, 0,100 mmol) se calentó a 50 ºC con agitación. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. La purificación del sólido por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05% seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05% y seguido de liofilización a partir de etanol y benceno, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para: $C_{27}H_{24}ClN_5O_4$ 517,15, m/e observado: 518,14 $(M+H)^+$ (Tr 0,98 / 2 min); ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,96-8,01 (m, 4H), 7,81-7,85 (m, 5H), 5,55 (ct, J = 5,4 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 6H), 3,90 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H).

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

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

210		546,26
211		560,31
212		532,20

EJEMPLO 213



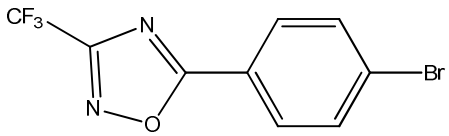
2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

Etapa A 2-[[2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano. Una solución agitada del intermedio del Ejemplo 159, Etapa A (85,8 mg, 0,148 mmol) en DCM (1,5 ml) (en un vial de plástico de 20 ml) se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo. Se añadió gota a gota DAST (0,12 ml, 0,908 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 21,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo antes de la adición lenta de $NaHCO_3$ acuoso

saturado (30 ml). La suspensión bifásica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida del residuo utilizando una columna de 4 g de sílice RediSep R_f® y empleando un gradiente de EtOAc al 0-50%/hexano una detención de EtOAc al 50%/hexano proporcionó el compuesto deseado en forma de un residuo incoloro. CL-EM: calculado para: $C_{30}H_{33}ClFN_3O_4Si$ 581,19, m/e observado: 582,21 $(M+H)^+$ (Tr 1,41 / 2 min).

Etapa B 2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Una mezcla de 2-[[2-[[(3R,3aR,6S,6aS)-6-fluoro-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il]oxi]-6-cloro-5-(4-fenilfenil)imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (23,2 mg, 0,040 mmol), ácido fórmico (1,0 ml, 26,1 mmol) y $KHSO_4$ acuoso saturado (0,05 ml) se calentó a 40 ºC con agitación. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla de reacción concentrada se repartió entre EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo incoloro. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (C-18), usando una columna de 30 x 150 mm Sunfire™ y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20%-100%/agua + TFA al 0,05%, seguido de un enjuague con acetonitrilo al 100% + TFA al 0,05% y seguido de liofilización a partir de etanol y benceno, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para: $C_{24}H_{19}ClFN_3O_3$ 451,11, m/e observado: 452,14 $(M+H)^+$ (Tr 1,23 / 2 min); ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,86 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 4H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,59 (ct, J = 4,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 2,4 Hz, 50,4 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 5,0 Hz, 11,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 4,03-4,08 (m, 2H), 3,97 (ddd, J = 2,5 Hz, 11,3 Hz, 41,1, 1H).

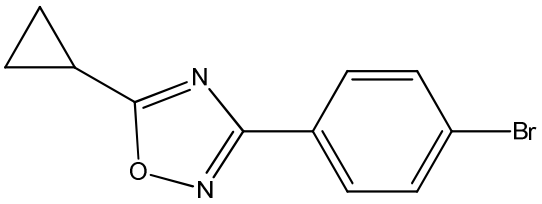
INTERMEDIO 13



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

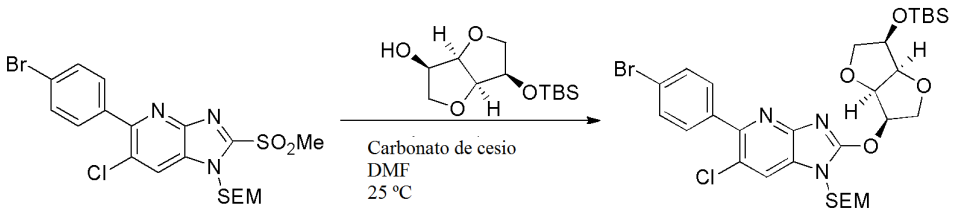
un aceite de color amarillo claro. ^{1}H RMN δ (ppm) ($CDCl_3$): 8,08 (d, 2H) and 7,76 (d, 2H).

INTERMEDIO 14



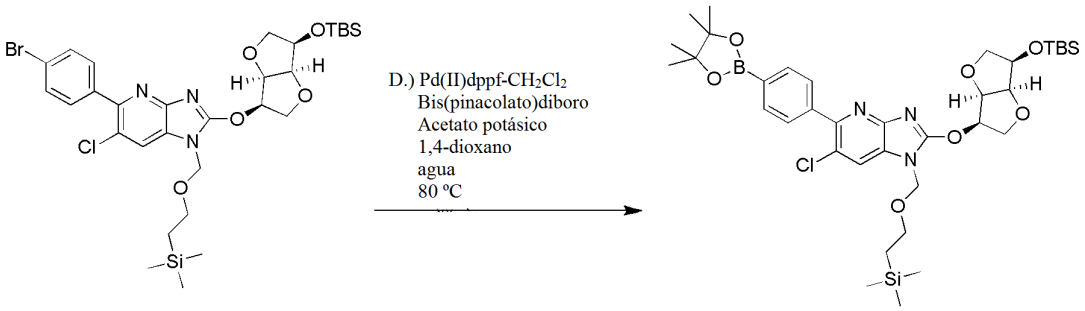
Se añadieron 3-(4-bromofenil)-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol Trietilamina (0,204 ml, 1,463 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,089 ml, 0,976 mmol) se añadieron a una mezcla agitada de 4-bromo-N'-hidroxi-benzamidina (104,9 mg, 0,488 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó, se disolvió en tolueno y se evaporó de nuevo. El residuo resultante se disolvió en tolueno (3 ml) y se calentó en un baño de aceite a 110 ºC durante 18 horas. La evaporación y purificación de la mezcla resultante por TLC de fase inversa dio el compuesto del título. CL-EM: calculado para: $C_{11}H_9BrN_2O$ 263,99, m/e observado: 265,18/ 267,18 $(M+H)^+$ (Tr 1,25 / 2 min).

INTERMEDIO 15



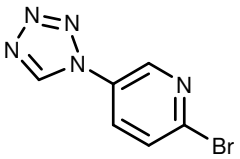
5-(4-bromofenil)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)hexa-hidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina. Se colocaron 5-(4-bromofenil)-6-cloro-2-(metilsulfonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (2,00 g, 3,87 mmol) y (3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (2,02 g, 7,74 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en DMF anhidra (15 ml). Después, se añadió carbonato de cesio (3,78 g, 11,61 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite oscuro. El aceite se sometió a cromatografía usando un cartucho de gel de sílice Biotage de 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-75% en una mezcla 1:1 de diclorometano/hexano. Las fracciones de producto deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{30}H_{43}BrClN_3O_5Si_2$ 697,21, m/e observado: 698,17 $(M+H)^+$ (Tr 3,19 / 4 min).

INTERMEDIO 16



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,573 g, 6,20 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,337 g, 0,413 mmol) y acetato potásico (1,014 g, 10,33 mmol) a una solución agitada de [(3R,3aR,6R,6aS)-3-[5-(4-bromofenil)-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]oxi-2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan-6-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano (intermedio 15, 1,44 g, 2,065 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 80 ºC durante 18 horas, y después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de Celite™ y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage 40 M, eluyendo con EtOAc/isohexano (EtOAc al 0-30% en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para: $C_{36}H_{55}BClN_3O7Si_2$ 743,34, m/e observado: 744,52 $(M+H)^+$ (Tr 1,53 / 2 min)

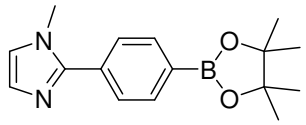
INTERMEDIO 17



2-bromo-5-(tetrazol-1-il)piridina. Se añadieron azida sódica (241,6 mg, 3,72 mmol) y ortoformiato de trietilo (1,0 ml, 6,01 mmol) a una solución agitada de 5-amino-2-bromopiridina (511,8 mg, 2,96 mmol) en ácido acético (3 ml, 52,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida. El sólido de color rojo/pardo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1 N (2 x 50 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida del sólido utilizando una

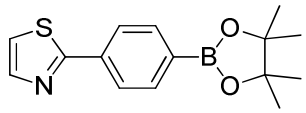
columna de 40 g de sílice RediSep R_f® y empleando un gradiente MeOH al 0-2%/DCM con una detención de MeOH al 2%/DCM, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: calculado para $C_6H_4BrN_5$ 224,97, 226,96, m/e observado: 226,22, 228,21 $(M+H)^+$ (Tr 0,42 / 2 min).

INTERMEDIO 18



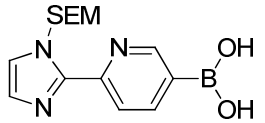
1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]imidazol. Una solución de 2-(4-bromofenil)-1-metil-1H-imidazol (71,1 g, 300 mmol, 1 equiv.) en DMSO (660 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (83,8 g, 329,92 mmol, 1,1 equiv.), $dppfPdCl_2$ (6,6 g, 9,03 mmol, 0,03 equiv.) y KOAc (88,2 g, 900 mmol, 3 equiv.) se agitó durante una noche a 85 ºC en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se desactivó mediante la adición de 1200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 500 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color gris. CL-EM: calculado para $C_{16}H_{21}BN_2O_2$ 284,17, m/e observado: 285 $(M+H)^+$; ^1H RMN δ (ppm) ($CDCl_3$): 7,89(2H, d, J = 8,0 Hz), 7,65(2H, d, J = 8,0 Hz), 7,14(1H, d, J = 1,2 Hz), 6,97(1H, d, J = 1,2 Hz,), 3,76(3H, s), 1,36(12H, s).

INTERMEDIO 19



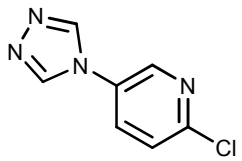
El intermedio 19 puede prepararse a partir de 2-(4-bromofenil)tiazol de acuerdo con el procedimiento descrito en Intermedio 18.

INTERMEDIO 20



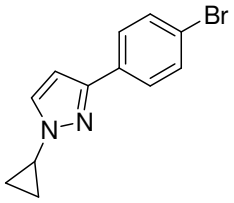
El intermedio 20 puede prepararse haciendo reaccionar ácido [6-(1H-imidazol-2-il)-3-piridil]borónico con SEMCl.

INTERMEDIO 21



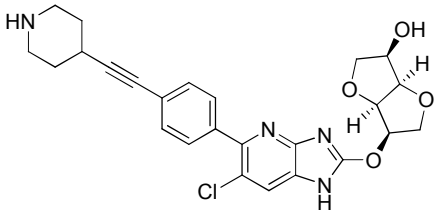
El intermedio 21 puede prepararse haciendo reaccionar *N,N'*-bis(dimetilaminometileno)-hidrazina con 6-cloropiridin-3-amina.

INTERMEDIO 22



3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-pirazol. Una solución de 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol (302 g, 1,35 mol), ácido ciclopropilborónico (233 g, 2,71 mol), acetato de cobre (II) (246 g, 1,35 mol), 4-(dimetilamino)piridina (662 g, 5,42 mol), carbonato de cesio (1103 g, 3,39 mol) y 1,4-dioxano (8 l) se agitó a 90 ºC durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de filtrarse a través de Celite™, que se lavó con EtOAc (4 l). El filtrado se acidificó a pH 5 con HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (12 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó en una columna ISCO de 1500 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20%/Heptano para proporcionar el compuesto del título. CL-EM: calculado para $C_{12}H_{11}BrN_2$ 262,01, 264,01, m/e observado: 263,04, 265,06 $(M+H)^+$ (Tr 1,19 / 2 min).

EJEMPLO 214



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

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

il)fenil)etinil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Se colocaron 5-(4-bromofenil)-2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)hexa-hidro-furo[3,2-b]furan-3-il)oxi)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina (intermedio 15, 63 mg, 0,090 mmol), 4-etinil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,108 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,014 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,4 mg, 0,007 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en trietilamina anhidra (0,5 ml). Mientras se enfriaba la mezcla en un baño de hielo seco/acetona, se aplicó alto vacío y posteriormente se introdujo nitrógeno (3 x). La mezcla se retiró del baño de hielo, se cerró herméticamente con una tapa de Teflón y se calentó a 50 ºC durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite™ y se enjuagó con acetato de etilo hasta que el filtrado fue incoloro. Después, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: calculado para $C_{42}H_{61}ClN_4O_7Si_2$ 824,38, m/e observado: 825,45 $(M+H)^+$ (Tr 3,34 / 4 min).

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

Un 4-((4-(2-(((3R,3aR,6R,6aS)-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il)oxi)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo purificado (0,090 mol teórico) de la Etapa A se puso en una atmósfera de nitrógeno en ácido fórmico (1,0 ml). Una solución acuosa saturada de hidrógeno sulfato potásico (0,2 ml) se añadió y la mezcla se dejó en agitación a 50 ºC durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con metanol (5 ml), se enfrió a 5 ºC en un baño de hielo y se basificó a pH 14 usando una solución acuosa 6 N de NaOH. La mezcla se agitó a pH 14 durante 10 minutos, después se añadió gota a gota HCl acuoso saturado hasta que el pH fue pH 7. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en DMSO y se sometió a cromatografía, usando una HPLC preparativa de fase inversa de Gilson, eluyendo con acetonitrilo al 0-60% en agua (TFA al 0,1%) durante 10 minutos. Las fracciones de producto deseadas se combinaron, se congelaron a -78 ºC, y se liofilizaron a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo. CL-EM: calculado para $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$ 480,16, m/e observado: 481,14 $(M+H)^+$ (Tr 1,43 / 4 min). ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,80 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,53 (1H, m), 4,95 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,27 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 9,5, 6,0 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 10,0, 4,9 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 8,0, 7,0 Hz), 3,58 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,42 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,09 (1H, m), 2,17 (2H, m), 1,96 (2H, m)

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

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

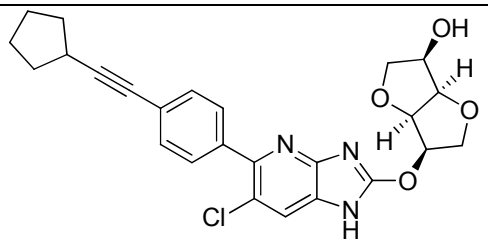
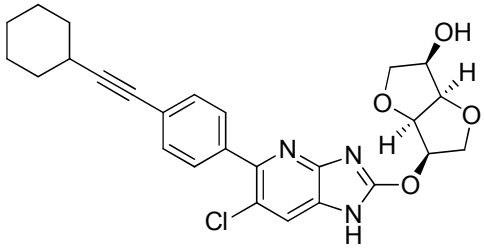
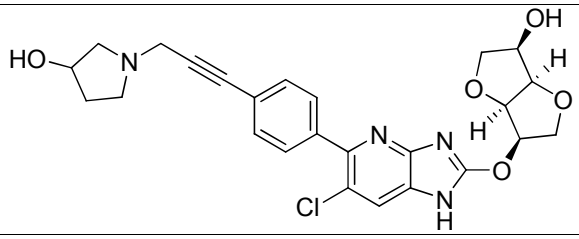
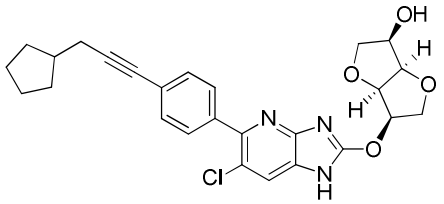
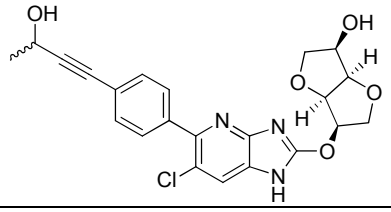
Se puso (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromofenil)-6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (intermedio 7, 527 mg, 0,904 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en ácido fórmico (2,5 ml). Una solución acuosa saturada de hidrógeno sulfato potásico (0,4 ml) se añadió y la mezcla resultante se dejó en agitación a 50 ºC durante 9 horas. La mezcla se enfrió y se añadió lentamente a bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se disolvió en metanol (5 ml) y se basificó con hidróxido sódico acuoso 3 N (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (6 ml). La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho Biotage de 25 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron a alto vacío para obtener un sólido de color blanco. CL-EM: calculado para $C_{18}H_{15}BrClN_3O_4$ 452,69, m/e observado: 454,02 $(M+H)^+$ (Tr 1,84 / 4 min).

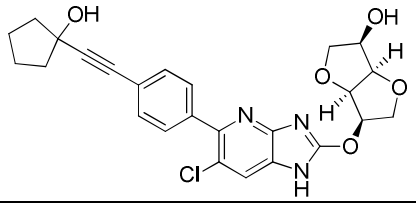
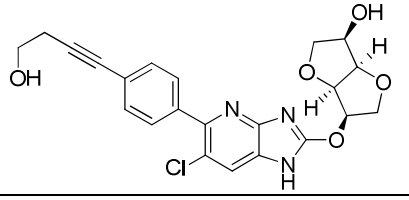
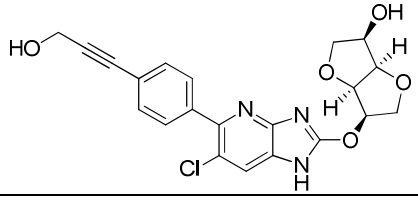
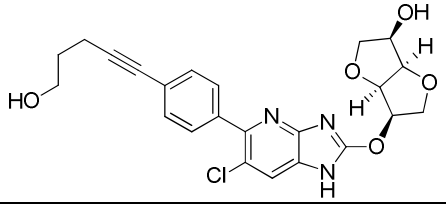
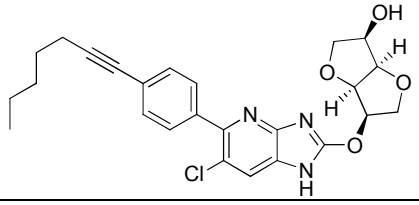
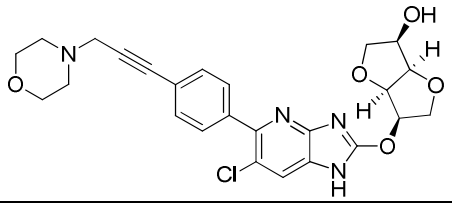
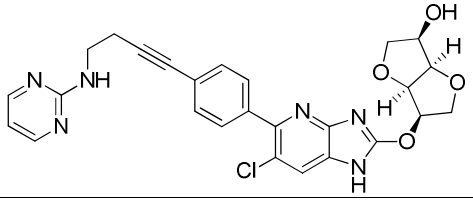
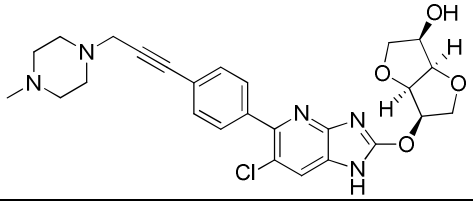
Etapa B : (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-(4-(piperidin-4-iletinil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol.

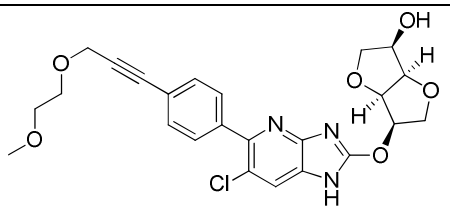
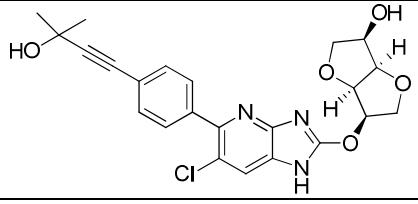
Se colocaron (3R,3aR,6R,6aR)-6-((5-(4-bromofenil)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)oxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (25 mg, 0,055 mmol), 4-etinilpiperidina (10,5 mg, 0,072 mmol), yoduro de cobre (I) (2,1 mg, 0,011 mmol), cloro(tri-terc-butil)-2[-(2'amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (5,7 mg, 0,011 mmol, preparados por procedimientos análogos a los procedimientos descritos en J. AM. CHEM. SOC. 2010, 132, 14073–14075), y carbonato de cesio (54,0 mg, 0,166 mmol), en una atmósfera de nitrógeno en tolueno seco desgasificado (138 µl) y dimetilacetamida (138 µl). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 2 horas. El residuo resultante se diluyó con dimetilformamida (0,7 ml), después se filtró a través de un disco de filtro (0,45 micrómetros). El material se purificó por HPLC de fase inversa usando acetonitrilo al 0-100% en agua durante 10 minutos. La fracción de producto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: calculado para $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$ 480,16, m/e observado: 481,14 $(M+H)^+$ (Tr 1,43 / 4 min). ^{1}H RMN δ (ppm) (CD_3OD): 7,80 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,53 (1H, m), 4,95 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,27 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 9,5, 6,0 Hz),

4,09 (1H, dd, J = 10,0, 4,9 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 8,0, 7,0 Hz), 3,58 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,42 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,09 (1H, m), 2,17 (2H, m), 1,96 (2H, m)

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

Número de Ejemplo	Estructura	m/e de HPLC-espectro de masas
215		466,12
216		480,12
217		497,18
218		480,19
219		442,15

220		482,18
221		442,15
222		428,13
223		456,15
224		468,20
225		497,18
226		519,17
227		510,20

228		486,15
229		455,13

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

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

El complejo 1 de AMPK humana recombinante (que contiene α1β1γ1) se obtuvo del sistema de expresión de baculovirus. Los virus recombinantes se generaron por cotransfección de clones AMPK/pBacPak9 con el ADN de baculovirus Baculogold (Pharmingen) en 21 células de *Spodoptera frugiperda* según las instrucciones del fabricante. Cada ronda de amplificación del virus se realizó durante 5 días en medio Grace que contenía 10% de suero. El virus que se había sometido a tres rondas de amplificación se usó para todos los procedimientos de producción de proteína. Para expresar el complejo de AMPK, células sf21 se adaptaron a medio sin suero (SF900 II, Invitrogen) por dilución secuencial de disoluciones concentradas que contenían suero en medio SF900II y se mantuvieron en matraces agitadores a 90 rpm a 27ºC. El complejo de AMPK-enzima recombinante se produjo por infección triple, un virus recombinante para cada una de las subunidades, en células sf21 bajo condiciones sin suero. Las células se infectaron en fase logarítmica, 1 x 10^6 células/ml, a una multiplicidad de infección de ~5. Las células se recogieron por centrifugación a 10.000 x g durante 15 minutos después de 72 horas de infección con virus. El sedimento de células de insecto de 2 litros de cultivo se resuspendió en 50 ml de tampón de lisis (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, NaF 50 mM, Na PPi 30 mM, sacarosa 0,25 M, $ZnCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, 0,4 mg/ml de digitonina) y se sometió a dos ciclos de lisis por congelación-descongelación en un baño de etanol con hielo seco. El material insoluble se eliminó por centrifugación a 10.000 x g y el sobrenadante se fraccionó usando polietilenglicol (PEG). La fracción de proteína que precipitó entre el 2,5 y el 6% de PEG se usó para más purificación usando una etapa en Blue-Sepharose (Zhou y col., J. Clin. Invest. 108, 1167-1174, 2001).

El ensayo de activación de AMPK *in vitro* se realiza en un volumen de 30 µl en una placa de 384 pocillos. Las reacciones enzimáticas se ensamblaron en la placa de

microtitulación añadiendo 15 µl de 2X enzima en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,3, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 3 mM, 0,01% de Brij 35 y CamK Cinasa, para activar AMPK) a los pocillos que contenían tanto DMSO como compuesto. La reacción se inició con la adición de 15 µl de 2X sustrato mezcla que contenía ATP 200 µM y SAMS fluorescentemente marcado 3,0 µM (5-FAM-HMRSAMSGLHLVKRR-COOH) en tampón de ensayo. Después de la incubación de 45 minutos a 25°C, la reacción se detuvo mediante la adición de 70 µl de tampón de parada (HEPES 100 mM, pH 7,3, EDTA 40 mM, 0,015% de Brij 35). El producto de 5-FAM SAMS fosforilado se evalúa usando un lector de microfluídica Caliper EZ Reader LabChip. La conversión de producto se determina calculando las alturas de pico del sustrato y producto e informando la relación del pico de producto/(producto + sustrato). Los datos de la valoración de 10 puntos se expresaron como % de activación de AMP máxima. Los resultados se representaron usando un ajuste de 4 parámetros y el punto de inflexión que refleja el 50% de la activación máxima se informó como la CE_{50}. El % de activación de AMP máxima para compuestos seleccionados se proporciona en la tabla más adelante.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-229, se probaron en el ensayo de activación de AMPK *in vitro* usando el complejo 1 de AMPK humana recombinante (que contiene $\alpha 1\beta 1\gamma 1$) y se encontró que tenía más del 50% de activación de AMP máxima del complejo 1 de AMPK humana (que contiene $\alpha 1\beta 1\gamma 1$), y valores de CE_{50} inferiores a 10 micromolar. Se encontró que los compuestos preferidos de la presente invención tenían valores de CE_{50} inferiores a 0,1 micromolar en el ensayo de activación de AMPK *in vitro* usando el complejo 1 de AMPK humana recombinante.

Activación de AMP máxima para compuestos seleccionados

Ejemplo nº	% de activación de AMP máxima del complejo 1de AMPK humana	CE_{50} (nM)
3	681%	1
29	798%	7
30	852%	24
79	661%	5
111	813%	28
130	440%	47
140	668%	38
159	373%	4

163	362%	0,3
171	252%	1
172	249%	2
177	368%	18
178	223%	1
179	292%	0,9
180	350%	0,3
190	374%	1
202	372%	1
207	289%	0,5
214	386%	6

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

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

Para evaluar las posibilidades de activadores de AMPK para aumentar la fosforilación de acetil CoA carboxilasa (ACC) en hígado y músculo esquelético, ratones db/+ se dosificaron con activadores de AMPK tanto 2 como 7 h antes de la evaluación en la que se compararon los niveles de ACC fosforilada (ACC-f) / ACC total en los tejidos de ratones tratados con vehículo y compuesto. Brevemente, los ratones se anestesiaron usando anestesia con gas con 1-4% de isoflurano administrado para efectuar por cono nasal. Una vez anestesiados, las muestras de hígado y músculo esquelético (gastrocnemio) se extirpan, se congelan criogénicamente en nitrógeno líquido y se homogeneízan. Los homogeneizados se analizan para la concentración de proteína y cantidades iguales de proteína se ensayan para los niveles de ACC total y fosforilada (ACC-f) usando el kit de ensayo de múltiples matrices de Meso Scale Discovery. Las placas de ensayo de MSD contienen una superficie de electrodo que está recubierta con estreptavidina. La muestra de proteína se une a estreptavidina. El anticuerpo para ACC o ACC-f primario específico se une a proteína y un anticuerpo secundario marcado con MSD SULFO-TAG se une luego al anticuerpo primario. La superficie del electrodo de la placa de MSD responde a un estímulo eléctrico y hace que las marcas SULFO-TAG se unan a ACC y ACC-f para emitir una señal de luz en proporción a la cantidad de ACC-f o ACC total presente. La relación de los niveles de ACC-f / ACC total se determina para cada muestra y la relación de los niveles de ACC-f / ACC total para ratones tratados con activadores de AMPK es significativamente elevada en comparación con la relación de aquellos tratados con el control de vehículo (elevaciones significativas se describen como diferencias en las que $p < 0,05$).

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

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

Para determinar el efecto de activadores de AMPK sobre la síntesis de ácidos grasos (FAS) en el hígado, el efecto de la dosificación previa oral de compuestos sobre la cantidad de ^{3}H incorporada en triglicérido hepático se determina como se describe por Sakurai T, Miyazawa S, Shindo Y y T. Hashimoto (Biochim Biophys Acta. 1974 Sep 19; 360 (3):275-88). Brevemente, ratones (db/+, Jackson Laboratory, Maine) se dosifican por vía oral con activadores de AMPK en el momento = -8 h. Entonces, en el momento = -1 h, los ratones se inyectan con 0,5 ml de NaCl 0,15 M que contiene 0,2 mCi de ^{3}H-agua por 100 g de peso corporal. En el momento 0, los ratones se sacrifican por dislocación cervical y los hígados se recogen para análisis de FAS. Para analizar hígados para FAS, las muestras de hígado se calientan a 90ºC durante 5 horas en una disolución de KOH 4 M / 50% de etanol. Entonces, el hidrolizado alcalino de hígado se extrae con hexano y se acidifica a un pH <2 con H_2SO_4 10 M. Entonces, los ácidos grasos del hígado se extraen del hidrolizado acidificado con hexano adicional, se secan con una corriente de aire caliente, luego se resuspenden en líquido de centelleo y se cuentan en un contador beta. La cantidad de ácidos grasos sintetizados por gramo de hígado se calcula basándose en la cantidad de ^{3}H incorporado en el triglicérido hepático. La cantidad de ácidos grasos radiomarcados con ^{3}H sintetizados en ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente inferior a la cantidad de ácidos grasos radiomarcados con ^{3}H sintetizados en los ratones de control.

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Estudio *in vivo* para terapia con un activador de AMPK en ratones (prueba de tolerancia a la glucosa):

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

Materiales y procedimientos: se usan ratones C57BL/6NT macho (Taconic, 16-18 semanas de edad al principio de la administración del fármaco). A los ratones se les administra agua y dieta rica en grasas D12492 (Research Diet Inc.) a voluntad. Se mantienen en una habitación para animales que se mantiene a 23 ± 2ºC de temperatura, 55 ± 15% de humedad relativa y en un ciclo de 12 h de luz-oscuridad (7:00-19:00) durante un periodo de cuarentena y de aclimatación de 1 semana. Entonces, a los animales se les administra vehículo (5 ml/kg de 0,5% de metilcelulosa en agua destilada) por sonda nasogástrica oral dos veces al día a 9 AM y 5 PM. Después de 9 días se observa peso corporal estable. Al día siguiente (día -1), los ratones ayunan durante 4 horas y se sangra la cola para determinar los niveles de glucosa y de insulina. Los animales se clasifican en grupos basándose en los niveles de glucosa, de insulina en plasma y el peso corporal (n=8). El peso corporal y el alimento en la tolva se registran en el día 0 antes de iniciarse la dosificación del compuesto. A uno de los grupos se le administra vehículo por vía oral, mientras que al segundo grupo se le administra un activador de la una proteína cinasa activada por AMPK de la presente invención a una dosis de 30 mg/kg (5 ml/kg) dos veces al día durante 12 días por

sonda nasogástrica. El peso corporal y la ingesta de alimentos se miden cada dos días. En el día 5, los animales ayunan 4 horas para medir los niveles de glucosa y de insulina en plasma después de la dosificación de la mañana. En el día 12 se miden el peso corporal y la ingesta de alimentos y los animales reciben su última dosis de la mañana. Los ratones ayunan de nuevo 4 horas, se recoge sangre en un momento fijo de tiempo (t = 0 min) y luego se exponen a dextrosa por vía oral (2 g/kg). Los niveles de glucosa y de insulina en plasma se determinan a partir de sangrados de la cola tomados 20 y 90 minutos después de la exposición a dextrosa. El perfil de desplazamiento de glucosa e insulina en plasma de t = 0 a t = 90 min se usa para integrar un área bajo la curva (ABC) para cada tratamiento. Los valores de inhibición en porcentaje para cada tratamiento se generan a partir de los datos del ABC normalizados a los ratones C57BL/6NT alimentados con D7012. Los compuestos preferidos de la presente invención reducen significativamente el día 12 el ABC de la glucosa y/o insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral después de una dosis oral en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg.

EJEMPLO BIOLÓGICO 5

Estudios agudos de la ingesta de alimentos en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO): Procedimiento general

En estos estudios se usan ratones DIO adultos. Después de al menos 2 días de aclimatación a las condiciones del animalario (humedad y temperatura controladas, luces encendidas durante 12 horas de las 24 horas), el alimento (D12492 (Research Diet Inc.) se retira de las jaulas de los roedores. Un activador de AMPK de la presente invención o el vehículo se administra por vía oral, intraperitonealmente, subcutáneamente o intravenosamente antes de la devolución de una cantidad conocida de alimento a la jaula. El intervalo óptimo entre la dosificación y la presentación de alimento se basa en la semivida del compuesto basándose en cuándo las concentraciones del compuesto en el cerebro son las mayores. El alimento restante se mide a varios intervalos. La ingesta de alimentos se calcula como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal dentro de cada intervalo de tiempo y el efecto supresor del apetito del activador de AMPK se compara con el efecto del vehículo. La ingesta de alimentos de ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente inferior a la ingesta de alimentos de ratones de control.

EJEMPLO BIOLÓGICO 6

Estudios crónicos de la reducción de peso en ratones obesos inducidos por la dieta (DIO): Procedimiento general

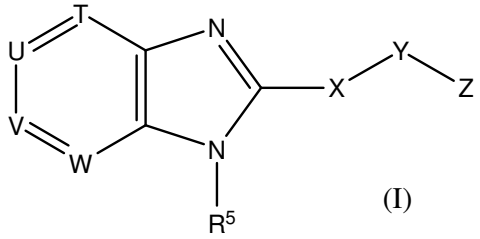
En estos estudios se usan ratones DIO adultos. Tras o poco después del destete, ratas o ratones se hacen obesos debido al acceso exclusivo a dietas que contienen grasa y sacarosa en mayores proporciones que en la dieta de control. La dieta usada para inducir obesidad es pienso

D12451 de Research Diets (45% de grasa). Los roedores ingieren pienso hasta que son significativamente más pesados y tienen una mayor proporción de grasa corporal que las ratas de la dieta de control, frecuentemente 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (1 a 4 por día) o infusiones continuas de un activador de AMPK de la presente invención o del vehículo tanto por vía oral, intraperitonealmente, subcutáneamente como intravenosamente. La ingesta de alimentos y los pesos corporales se miden diariamente o más frecuentemente. La ingesta de alimentos se calcula como gramos de alimento comido por gramo de peso corporal dentro de cada intervalo de tiempo y el efecto supresor del apetito y de la pérdida de peso del activador de AMPK de la presente invención se comparan con el efecto del vehículo. La pérdida de peso de ratones tratados con un activador de AMPK es significativamente mayor que la pérdida de peso de ratones de control.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, aquellos expertos en la materia apreciarán que pueden hacerse diversos cambios, modificaciones y sustituciones en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares como se exponen anteriormente en este documento pueden aplicarse como consecuencia de variaciones en la sensibilidad del mamífero que está tratándose para cualquiera de las indicaciones para los compuestos de la invención indicados anteriormente. Asimismo, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes vehículos farmacéuticos, además del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan según los objetos y prácticas de la presente invención. Por tanto, está previsto que la invención se defina por el alcance de las reivindicaciones que siguen y que tales reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



(I)

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

T se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^3, N y N-óxido;

U se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^1, N y N-óxido;

V se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^2, N y N-óxido;

W se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^4, N y N-óxido,

con la condición de que al menos uno de T, U, V y W sea N o N-óxido;

X está ausente se selecciona entre:

(1) $-CH_2-$,
(2) -CHF-,
(3) $-CF_2-$,
(4) -S-,
(5) -O-,
(6) $–O-CH_2-$,
(7) -NH-,
(8) -C(O)-,
(9) -NHC(O)-,
(10) -C(O)NH-,
(11) $-NHSO_2-$,
(12) $-SO_2NH-$ y
(13) $-CO_2-$,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxi, halógeno, NH_2, alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y -CH_2fenilo, y en la que cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado

entre: alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y -CH_2fenilo;

Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10},
(2) cicloalquenilo C_{3-10},
(3) cicloheteroalquilo C_{2-10},
(4) cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(5) arilo, y
(6) heteroarilo,

en los que cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre:

(1) oxo,
(2) –CN,
(3) $–CF_3$,
(4) –alquilo C_{1-6},
(5) $–(CH_2)_t$-halógeno,
(6) $–(CH_2)_n$COalquilo C_{1-6},
(7) $–(CH_2)_nCO_2H$,
(8) $–(CH_2)_n$OCOH,
(9) $–(CH_2)_nCO_2R^i$,
(10) $–(CH_2)_n$OCOR^i,
(11) $–(CH_2)_n$OH,
(12) $–(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$,
(13) $–(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(14) $–(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(15) $–(CH_2)_n$NHC(O)alquilo C_{1-6},
(16) $–(CH_2)_nNHSO_2R^i$,
(17) $–(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6},
(18) $–(CH_2)_nSO_2NHR^g$,
(19) $–(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$,
(20) $–(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$,
(21) $–(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$,
(22) $–(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$,
(23) $–(CH_2)_n$NHC(O)$N(R^g)_2$,
(24) $–(CH_2)_n$cicloalquil C_{3-10}-CO_2R^e,

(25) heteroarilo,
(26) –cicloheteroalquenilo C_{2-10}, y
(27) –cicloheteroalquilo C_{2-10},

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, en la que cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y en la que cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

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

(1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) CN,
(4) CF_3,
(5) -alquilo C_{1-6},
(6) -alquenilo C_{2-6},
(7) -alquinilo C_{2-6},
(8) $-(CH_2)_p$cicloalquilo C_{3-10},
(9) $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-arilo,
(10) $-(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-heteroarilo,
(11) $-(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10},
(12) $-(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-arilo,
(13) $-(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-heteroarilo,
(14) $-(CH_2)_p$cicloheteroalquilo C_{2-10},
(15) $-(CH_2)_p$cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(16) $-(CH_2)_p$arilo,
(17) $-(CH_2)_p$aril-alquilo C_{1-8},
(18) $-(CH_2)_p$aril-alquenilo C_{2-8},
(19) $-(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8},
(20) $-(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloalquilo C_{3-7},
(21) $-(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloalquenilo C_{3-7},
(22) $-(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloheteroalquilo C_{2-10},
(23) $-(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(24) $-(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-arilo,
(25) $-(CH_2)_p$aril-alquinil C_{2-8}-heteroarilo,
(26) $-(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7},
(27) $-(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-10},

(28) -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(29) -$(CH_2)_p$aril-arilo,
(30) -$(CH_2)_p$aril-heteroarilo,
(31) -$(CH_2)_p$heteroarilo,
(32) -alquenil C_{2-6}-alquilo,
(33) -alquenil C_{2-6}-arilo,
(34) -alquenil C_{2-6}-heteroarilo,
(35) -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7},
(36) -alquenil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7},
(37) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(38) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7},
(39) -alquinil C_{2-6}-$(CH_2)_{1-3}$-O-arilo,
(40) -alquinil C_{2-6}-alquilo,
(41) -alquinil C_{2-6}-arilo,
(42) -alquinil C_{2-6}-heteroarilo,
(43) -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7},
(44) -alquinil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7},
(45) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(46) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7} y
(47) –C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$fenilo,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, -NH_2, –alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, –NHalquilo C_{1-6} y –N(alquilo C_{1-6})$_2$, en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a,

con la condición de que al menos uno de, y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, -CF_3, -alquilo C_{1-6}, –alquenilo C_{2-6} y –alquinilo C_{2-6};

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) –alquilo C_{1-6},
(4) –alquenilo C_{2-6},
(5) –alquinilo C_{2-6},
(6) –cicloalquilo C_{3-10},
(7) –cicloalquenilo C_{3-10},
(8) arilo,

(9) heteroarilo,
(10) –CN,
(11) $–CF_3$,
(12) –OH,
(13) -Oalquilo C_{1-6},
(14) $–NH_2$,
(15) –NHalquilo C_{1-6},
(16) $–N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$,
(17) -Salquilo C_{1-6},
(18) -SOalquilo C_{1-6},
(19) $–SO_2$alquilo C_{1-6},
(20) $–NHSO_2$alquilo C_{1-6},
(21) –NHC(O)alquilo C_{1-6},
(22) $–SO_2$NHalquilo C_{1-6} y
(23) –C(O)NHalquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona entre:

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

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

(1) $-(CH_2)_m$-halógeno,
(2) oxo,
(3) $-(CH_2)_mOH$,
(4) $-(CH_2)_mN(R^j)_2$,
(5) $-(CH_2)_mNO_2$,
(6) $-(CH_2)_mCN$,
(7) $-C_{1-6}$alquilo,
(8) $-(CH_2)_mCF_3$,
(9) $-(CH_2)_mOCF_3$,
(10) $-O-(CH_2)_m$-Oalquilo C_{1-6},
(11) $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(12) $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$,
(13) $-(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6},
(14) $-(CH_2)_mO-(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7},

(15) -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(16) -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-arilo,
(17) -$(CH_2)_m$O-$(CH_2)_m$-heteroarilo,
(18) -$(CH_2)_m$Salquilo C_{1-6},
(19) -$(CH_2)_m$S(O)alquilo C_{1-6},
(20) -$(CH_2)_m$$SO_2$alquilo C_{1-6},
(21) -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloalquilo C_{3-7},
(22) -$(CH_2)_m$$SO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7},
(23) -$(CH_2)_m$$SO_2$-arilo,
(24) -$(CH_2)_m$$SO_2$-heteroarilo,
(25) -$(CH_2)_m$$SO_2$NHalquilo C_{1-6},
(26) -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloalquilo C_{3-7},
(27) -$(CH_2)_m$$SO_2$NHcicloheteroalquilo C_{2-7},
(28) -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-arilo,
(29) -$(CH_2)_m$$SO_2$NH-heteroarilo,
(30) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-alquilo C_{1-6},
(31) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-cicloalquilo C_{3-7},
(32) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(33) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$-arilo,
(34) -$(CH_2)_m$$NHSO_2$NH-heteroarilo,
(35) -$(CH_2)_m$N(R^j)-alquilo C_{1-6},
(36) -$(CH_2)_m$N(R^j)-cicloalquilo C_{3-7},
(37) -$(CH_2)_m$N(R^j)-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(38) -$(CH_2)_m$N(R^j)-cicloheteroalquenilo C_{2-7},
(39) -$(CH_2)_m$N(R^j)-arilo,
(40) -$(CH_2)_m$N(R^j)-heteroarilo,
(41) -$(CH_2)_m$C(O)R^f,
(42) -$(CH_2)_m$C(O)N$(R^j)_2$,
(43) -$(CH_2)_m$N(R^j)C(O)N$(R^j)_2$,
(44) -$(CH_2)_m$$CO_2$H,
(45) -$(CH_2)_m$OCOH,
(46) -$(CH_2)_m$$CO_2R^f$,
(47) -$(CH_2)_m$OCOR^f,
(48) -$(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7},
(49) -$(CH_2)_m$cicloalquenilo C_{3-7},
(50) -$(CH_2)_m$cicloheteroalquilo C_{2-6},
(51) -$(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6},

(52) -$(CH_2)_m$arilo y

(53) -$(CH_2)_m$heteroarilo,

en los que CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-3}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquil C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}-$(CH_3,)$, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo y en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -$(CH_2)_{0-5}$OH, -CN, -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquil C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CO_2H, -CO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C_{1-6},

(3) –cicloalquilo C_{3-6},

(4) –cicloalquenilo C_{3-6},

(5) –cicloheteroalquilo C_{2-6},

(6) –cicloheteroalquenilo C_{2-6},

(7) arilo,

(8) heteroarilo,

(9) -(CH_2)t-halógeno,

(10) -(CH_2)s-OH,

(11) –NO_2,

(12) -NH_2,

(13) -NH(alquilo C_{1-6}),

(14) -N(alquil C_{1-6})$_2$,

(15) -Oalquilo C_{1-6},

(16) -(CH_2)qCO_2H,

(17) -(CH_2)qCO_2alquilo C_{1-6},

(18) –CF_3,

(19) -CN,

(20) -SO_2alquilo C_{1-6} y

(21) -(CH_2)sCON$(R^e)_2$,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y en los que cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos;

cada R^c se selecciona independientemente entre:

(1) halógeno,
(2) oxo,
(3) $-(CH_2)_rOH$,
(4) $-(CH_2)_rN(R^e)_2$,
(5) $-(CH_2)_rCN$,
(6) -alquilo C_{1-6},
(7) $-CF_3$,
(8) -alquil C_{1-6}-OH,
(9) $-OCH_2O$alquilo C_{1-6},
(10) $-(CH_2)_rO$alquilo C_{1-6},
(11) $-OCH_2$arilo,
(12) $-(CH_2)_rS$alquilo C_{1-6},
(13) $–(CH_2)_rC(O)R^f$,
(14) $–(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$,
(15) $-(CH_2)_rCO_2H$,
(16) $-(CH_2)_rCO_2R^f$,
(17) $-(CH_2)_r$cicloalquilo C_{3-7},
(18) $-(CH_2)_r$cicloheteroalquilo C_{2-6},
(19) $-(CH_2)_r$arilo, y
(20) $-(CH_2)_r$heteroarilo,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, –OH, -CN, $-N(R^h)_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo, y en los que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, –OH, -CN, $-N(R^h)_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo;

cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre:

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

en los que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $–NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), y -N(alquilo $C_{1-6})_2$;

cada R^j se selecciona independientemente entre:

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

en los que alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $–NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre:
(1) alquilo C_{1-6},
(2) cicloalquilo C_{4-7},
(3) cicloalquenilo C_{4-7},
(4) cicloheteroalquilo C_{3-7},
(5) cicloheteroalquenilo C_{3-7},
(6) arilo y
(7) heteroarilo,

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

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

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que:

T se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^3, N y N-óxido;

U se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^1, N y N-óxido;

V se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^2, N y N-óxido;

W se selecciona entre el grupo que consiste en: CR^4, N y N-óxido,

con la condición de que al menos uno de T, U, V y W sea N o N-óxido;

X está ausente o se selecciona entre:

(1) $-CH_2-$,
(2) -CHF-,
(3) $-CF_2-$,
(4) -S-,
(5) -O-,
(6) $–O-CH_2-$,
(7) -NH-,
(8) -C(O)-,
(9) -NHC(O)-,
(10) -C(O)NH-,
(11) $-NHSO_2-$,
(12) $-SO_2NH-$ y
(13) $-CO_2-$,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: hidroxi, halógeno, NH_2, alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y -CH_2fenilo, y en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre: alquilo C_{1-6}, CO_2H, CO_2alquilo C_{1-6}, COalquilo C_{1-6}, fenilo y -CH_2fenilo;

Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10},
(2) cicloalquenilo C_{3-10},
(3) cicloheteroalquilo C_{2-10},
(4) cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(5) arilo y
(6) heteroarilo,

en los que cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre:

(1) oxo,
(2) –CN,
(3) $–CF_3$,

(4) –alquilo C_{1-6},
(5) $–(CH_2)_t$-halógeno,
(6) $–(CH_2)_nCO$alquilo C_{1-6},
(7) $–(CH_2)_nCO_2H$,
(8) $–(CH_2)_nOCOH$,
(9) $–(CH_2)_nCO_2R^i$,
(10) $–(CH_2)_nOCOR^i$,
(11) $–(CH_2)_nOH$,
(12) $–(CH_2)_nC(O)N(R^g)_2$,
(13) $–(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(14) $–(CH_2)_nOC(O)(CH_2)_nN(R^g)_2$,
(15) $–(CH_2)_nNHC(O)$alquilo C_{1-6},
(16) $–(CH_2)_nNHSO_2R^i$,
(17) $–(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6},
(18) $–(CH_2)_nSO_2NHR^g$,
(19) $–(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$,
(20) $–(CH_2)_nSO_2NHCO_2R^i$,
(21) $–(CH_2)_nSO_2NHCON(R^g)_2$,
(22) $–(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$,
(23) $–(CH_2)_nNHC(O)N(R^g)_2$,
(24) $–(CH_2)_n$cicloalquil C_{3-10}-CO_2R^e,
(25) heteroarilo,
(26) –cicloheteroalquenilo C_{2-10} y
(27) –cicloheteroalquilo C_{2-10},

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, en los que NH está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre R^c, y en los que cada alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

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

(1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) CN,
(4) CF_3,
(5) -alquilo C_{1-6},
(6) -alquenilo C_{2-6},

(7) -alquinilo C_{2-6},
(8) -$(CH_2)_p$cicloalquilo C_{3-10},
(9) -$(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-arilo,
(10) -$(CH_2)_p$cicloalquil C_{3-7}-heteroarilo,
(11) -$(CH_2)_p$cicloalquenilo C_{4-10},
(12) -$(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-arilo,
(13) -$(CH_2)_p$cicloalquenil C_{4-7}-heteroarilo,
(14) -$(CH_2)_p$cicloheteroalquilo C_{2-10},
(15) -$(CH_2)_p$cicloheteroalquenilo C_{2-10},
(16) -$(CH_2)_p$arilo,
(17) -$(CH_2)_p$aril-cicloalquilo C_{3-7},
(18) -$(CH_2)_p$aril-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(19) -$(CH_2)_p$aril-arilo,
(20) -$(CH_2)_p$aril-heteroarilo,
(21) -$(CH_2)_p$heteroarilo,
(22) -alquenil C_{2-6}-alquilo,
(23) -alquenil C_{2-6}-arilo,
(24) -alquenil C_{2-6}-heteroarilo,
(25) -alquenil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7},
(26) -alquenil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7},
(27) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(28) -alquenil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7},
(29) -alquinil C_{2-6} -$(CH_2)_{1-3}$-O-arilo,
(30) -alquinil C_{2-6}-alquilo,
(31) -alquinil C_{2-6}-arilo,
(32) -alquinil C_{2-6}-heteroarilo,
(33) -alquinil C_{2-6}-cicloalquilo C_{3-7},
(34) -alquinil C_{2-6}-cicloalquenilo C_{3-7},
(35) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(36) -alquinil C_{2-6}-cicloheteroalquenilo C_{2-7} y
(37) –C(O)NH-$(CH_2)_{0-3}$fenilo,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, -NH_2, –alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, –NHalquilo C_{1-6} y –N(alquilo $C_{1-6})_2$, en los que cada alquilo, alquenilo y alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, -NH_2, –alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, –NHalquilo C_{1-6} y –N(alquilo $C_{1-6})_2$, y en los que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, fenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4

sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a,
con la condición de que al menos uno de, y sólo uno de R^1 y R^2 se seleccione entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -CN, -CF_3, -alquilo C_{1-6}, –alquenilo C_{2-6} y –alquinilo C_{2-6};

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) –alquilo C_{1-6},
(4) –alquenilo C_{2-6},
(5) –alquinilo C_{2-6},
(6) –cicloalquilo C_{3-10},
(7) –cicloalquenilo C_{3-10},
(8) arilo,
(9) heteroarilo,
(10) –CN,
(11) –CF_3,
(12) –OH,
(13) -Oalquilo C_{1-6},
(14) –NH_2,
(15) –NHalquilo C_{1-6},
(16) –N(alquilo C_{1-6})$_2$,
(17) -Salquilo C_{1-6},
(18) -SOalquilo C_{1-6},
(19) –SO_2alquilo C_{1-6},
(20) –$NHSO_2$alquilo C_{1-6},
(21) –NHC(O)alquilo C_{1-6},
(22) –SO_2NHalquilo C_{1-6} y
(23) –C(O)NHalquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona entre:

(1) hidrógeno,
(2) -alquilo C_{1-6},
(3) -CH_2CO_2H y
(4) -CH_2CO_2alquilo C_{1-6};

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

(1) halógeno,

(2) oxo,
(3) -$(CH_2)_mOH$,
(4) -$(CH_2)_mN(R^j)_2$,
(5) -$(CH_2)_mNO_2$,
(6) -$(CH_2)_mCN$,
(7) -alquilo C_{1-6},
(8) -$(CH_2)_mCF_3$,
(9) -$(CH_2)_mOCF_3$,
(10) -OCH_2Oalquilo C_{1-6},
(11) -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(12) -$(CH_2)_mC(=N\text{-}OH)N(R^j)_2$,
(13) -$(CH_2)_m$Oalquilo C_{1-6},
(14) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-cicloalquilo C_{3-7},
(15) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(16) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-arilo,
(17) -$(CH_2)_mO\text{-}(CH_2)_m$-heteroarilo,
(18) -$(CH_2)_m$Salquilo C_{1-6},
(19) -$(CH_2)_m$S(O)alquilo C_{1-6},
(20) -$(CH_2)_mSO_2$alquilo C_{1-6},
(21) -$(CH_2)_mSO_2$cicloalquilo C_{3-7},
(22) -$(CH_2)_mSO_2$cicloheteroalquilo C_{2-7},
(23) -$(CH_2)_mSO_2$-arilo,
(24) -$(CH_2)_mSO_2$-heteroarilo,
(25) -$(CH_2)_mSO_2$NHalquilo C_{1-6},
(26) -$(CH_2)_mSO_2$NHcicloalquilo C_{3-7},
(27) -$(CH_2)_mSO_2$NHcicloheteroalquilo C_{2-7},
(28) -$(CH_2)_mSO_2$NH-arilo,
(29) -$(CH_2)_mSO_2$NH-heteroarilo,
(30) -$(CH_2)_mNHSO_2$-alquilo C_{1-6},
(31) -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloalquilo C_{3-7},
(32) -$(CH_2)_mNHSO_2$-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(33) -$(CH_2)_mNHSO_2$-arilo,
(34) -$(CH_2)_mNHSO_2$NH-heteroarilo,
(35) -$(CH_2)_mC(O)R^f$,
(36) -$(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$,
(37) -$(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$,
(38) -$(CH_2)_mCO_2H$,

(39) $-(CH_2)_mOCOH$,
(40) $-(CH_2)_mCO_2R^f$,
(41) $-(CH_2)_mOCOR^f$,
(42) $-(CH_2)_m$cicloalquilo C_{3-7},
(43) $-(CH_2)_m$cicloalquenilo C_{3-7},
(44) $-(CH_2)_m$cicloheteroalquilo C_{2-6},
(45) $-(CH_2)_m$cicloheteroalquenilo C_{2-6},
(46) $-(CH_2)_m$arilo y
(47) $-(CH_2)_m$heteroarilo,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo y en el que el alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}), -N(alquil C_{1-6})$_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, CH_2fenilo, heteroarilo y CH_2heteroarilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno,
(2) -alquilo C_{1-6},
(3) –cicloalquilo C_{3-6},
(4) –cicloalquenilo C_{3-6},
(5) –cicloheteroalquilo C_{2-6},
(6) –cicloheteroalquenilo C_{2-6},
(7) arilo,
(8) heteroarilo,
(9) $-(CH_2)$t-halógeno,
(10) $-(CH_2)$s-OH,
(11) $–NO_2$,
(12) $-NH_2$,
(13) -NH(alquilo C_{1-6}),
(14) -N(alquilo C_{1-6})$_2$,
(15) -Oalquilo C_{1-6},
(16) $-(CH_2)qCO_2H$,
(17) $-(CH_2)qCO_2$alquilo C_{1-6},
(18) $–CF_3$,

(19) -CN,
(20) -SO_2alquilo C_{1-6} y
(21) -(CH_2)sCON$(R^e)_2$,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 halógenos, y en los que cada alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos;

cada R^c se selecciona independientemente entre:
(1) halógeno,
(2) oxo,
(3) -$(CH_2)_r$OH,
(4) -$(CH_2)_r$N$(R^e)_2$,
(5) -$(CH_2)_r$CN,
(6) -alquilo C_{1-6},
(7) -CF_3,
(8) -alquil C_{1-6}-OH,
(9) -OCH_2Oalquilo C_{1-6},
(10) -$(CH_2)_r$Oalquilo C_{1-6},
(11) -OCH_2arilo,
(12) -$(CH_2)_r$Salquilo C_{1-6},
(13) –$(CH_2)_r$C(O)R^f,
(14) –$(CH_2)_r$C(O)N$(R^e)_2$,
(15) -$(CH_2)_r$$CO_2$H,
(16) -$(CH_2)_r$$CO_2R^f$,
(17) -$(CH_2)_r$cicloalquilo C_{3-7},
(18) -$(CH_2)_r$cicloheteroalquilo C_{2-6},
(19) -$(CH_2)_r$arilo y
(20) -$(CH_2)_r$heteroarilo,

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

cada R^e, R^g y R^h se selecciona independientemente entre:
(1) hidrógeno,

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

en los que el alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $–NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^j se selecciona independientemente entre:
(1) hidrógeno,
(2) alquilo C_{1-6},
(3) cicloalquilo C_{3-6},
(4) $–C(O)R^i$, y
(5) $–SO_2R^i$,

en los que el alquilo y cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: -OH, oxo, halógeno, alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, $–NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$;

cada R^f y R^i se selecciona independientemente entre:
(1) alquilo C_{1-6},
(2) cicloalquilo C_{4-7},
(3) cicloalquenilo C_{4-7},
(4) cicloheteroalquilo C_{3-7},
(5) cicloheteroalquenilo C_{3-7},
(6) arilo y
(7) heteroarilo,

en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre: oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, halógeno, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2$alquilo C_{1-6}, -cicloalquilo C_{3-7} y heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
p es 0, 1, 2 ó 3;
q es 0, 1, 2, 3 ó 4;
r es 0, 1 ó 2;
s es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
t es 0, 1, 2, 3 ó 4,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que T es N o N-óxido; U es -CR^1-; V es -CR^2-; y W es -CR^4-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que X se selecciona entre:

(1) -O- y

(2) -O-CH_2-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que X es -O-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-10} y

(3) arilo,

en los que cicloalquilo, cicloheteroalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en el que Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-7},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-10} y

(3) fenilo,

en los que cada cicloalquilo, cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Z se selecciona entre:

(1) oxo,

(2) –CF_3,

(3) –alquilo C_{1-6},

(4) –$(CH_2)_t$-halógeno,

(5) –$(CH_2)_nCO_2H$,

(6) –$(CH_2)_n$OH y

(7) $-(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6},

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, y en los que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, en el que Z se selecciona entre:

(1) $-(CH_2)_nCO_2H$ y

(2) $-(CH_2)_nOH$,

en los que CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

(1) halógeno,

(2) -cicloalquenilo C_{4-10},

(3) -fenilo,

(4) -fenil-alquinil C_{2-8}-alquilo C_{1-8},

(5) -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7},

(6) -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10},

(7) -fenil-cicloalquilo C_{3-7},

(8) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7},

(9) -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10},

(10) -fenil-arilo,

(11) -fenil-heteroarilo,

(12) -heteroarilo y

(13) -alquinil C_{2-6}-fenilo,

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

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

(1) -cicloalquenilo C_{4-10},

(2) -fenilo,

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

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

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

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

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

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

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

(9) -alquinil C_{2-6}-fenilo,

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

14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, en el que R^1 se selecciona independientemente entre:

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

en los que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, –alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, –NHalquilo C_{1-6} y $–N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, y en los que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a; y R^2 se selecciona entre: halógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 14, en el que cada R^1 se selecciona independientemente entre:

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

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

16. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que R^3 es hidrógeno o está ausente; R^4 es hidrógeno o está ausente; y R^5 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que:

T es N;

U es $–CR^1$-;

V es $-CR^2$-;

W es $-CR^4$-;

X se selecciona entre:

(1) -O- y

(2) $-O-CH_2$-;

Y se selecciona entre:

(1) -cicloalquilo C_{3-10},

(2) -cicloheteroalquilo C_{2-10} y

(3) -fenilo,

en los que cicloalquilo, cicloheteroalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre:

(1) oxo,

(2) $–CF_3$,

(3) –alquilo C_{1-6},

(4) $–(CH_2)_t$-halógeno,

(5) $–(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $–(CH_2)_nOH$ y

(7) $–(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6},

en los que CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, y en los que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^1 se selecciona independientemente entre:

(1) -cicloalquenilo C_{4-10},

(2) -fenilo,

(3) -fenil-alquinil C_2-alquilo C_{1-5},

(4) -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloalquilo C_{3-7},

(5) -fenil-alquinil C_{2-3}-cicloheteroalquilo C_{2-10},

(6) -fenil-cicloalquilo C_{3-7},

(7) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7},

(8) -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10},

(9) -fenil-fenilo,

(10) -fenil-heteroarilo,

(11) -heteroarilo, and

(12) -alquinil C_{2-6}-fenilo,

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

R^2 se selecciona entre halógeno;

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que:

T es N;

U es $–CR^1$-;

V es $-CR^2$-;

W es $-CR^4$-;

X se selecciona entre:

(1) -O-, y

(2) $-O-CH_2$-;

Y se selecciona entre:

(1) cicloalquilo C_{3-10},

(2) cicloheteroalquilo C_{2-10} y

(3) fenilo,

en los que cicloalquilo, cicloheteroalquilo y fenilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre:

(1) oxo,

(2) $–CF_3$,

(3) –alquilo C_{1-6},

(4) $–(CH_2)_t$-halógeno,

(5) $–(CH_2)_nCO_2H$,

(6) $–(CH_2)_nOH$ y

(7) $–(CH_2)_nSO_2$alquilo C_{1-6},

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, -OH y $-NH_2$, y en los que cada alquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^1 se selecciona independientemente entre:

(1) -cicloalquenilo C_{4-10},

(2) -fenilo,
(3) -fenil-cicloalquilo C_{3-7},
(4) -fenil-cicloheteroalquilo C_{2-7},
(5) -fenil-heteroarilo,
(6) –fenil-fenilo,
(7) -heteroarilo y
(8) -alquinil C_{2-6}-fenilo,

en los que cada alquinilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CF_3, -OH, $-NH_2$, –alquilo C_{1-6}, -Oalquilo C_{1-6}, –NHalquilo C_{1-6} y –N(alquil C_{1-6})$_2$, y en los que cada cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloheteroalquilo, fenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;

R^2 se selecciona entre halógeno;

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que:

T es N;

U es $–CR^1$-;

V es $-CR^2$-;

W es $-CR^4$-;

X es -O-;

Y se selecciona entre:

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

en los que cada cicloalquilo, cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre:

(1) $–(CH_2)_nCO_2H$ y
(2) $–(CH_2)_nOH$,

en los que cada CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} y -OH;

R^1 se selecciona entre:

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

en los que cada cicloheteroalquilo y fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4

sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;

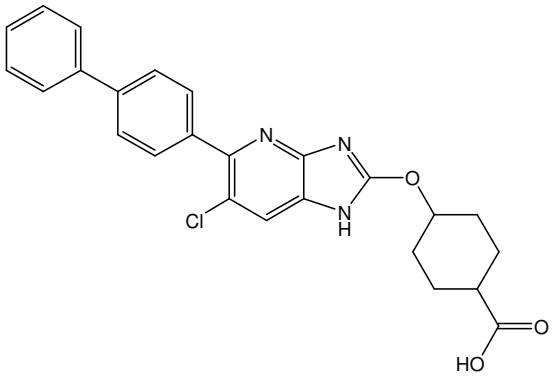
R^2 se selecciona entre halógeno;

R^4 es hidrógeno; y

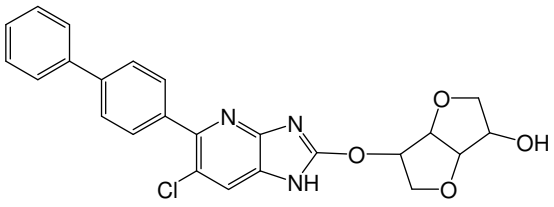
R^5 es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

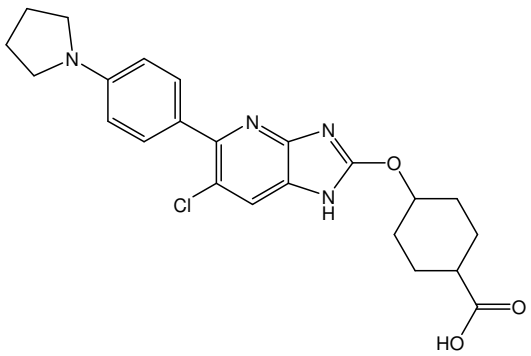
20. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 19, seleccionado entre:



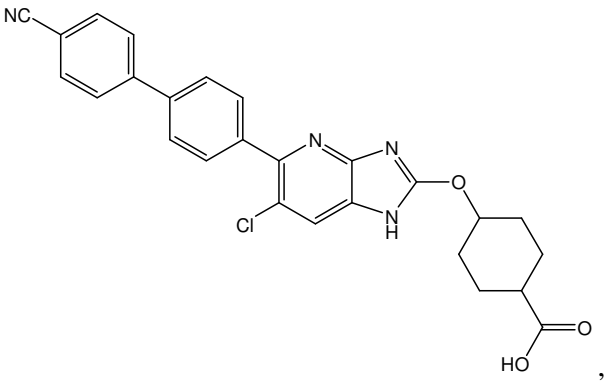
,



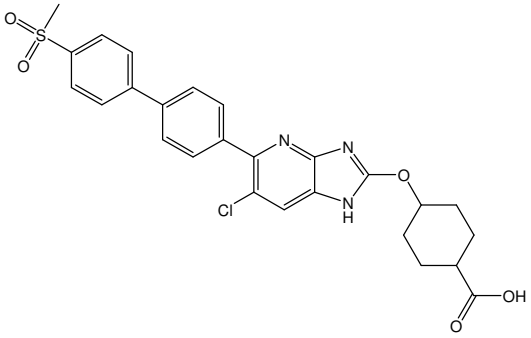
,



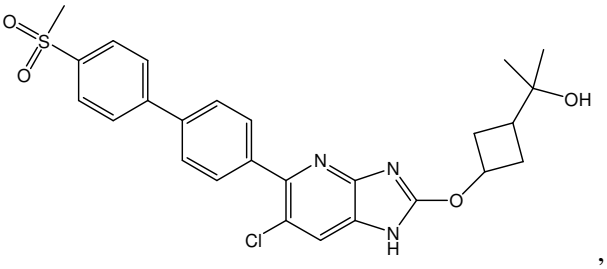
,



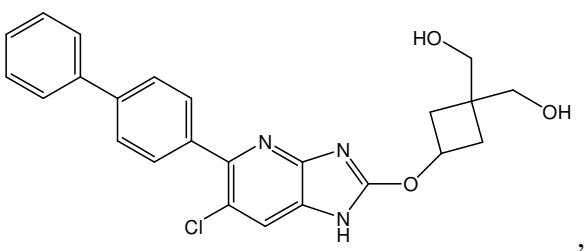
,

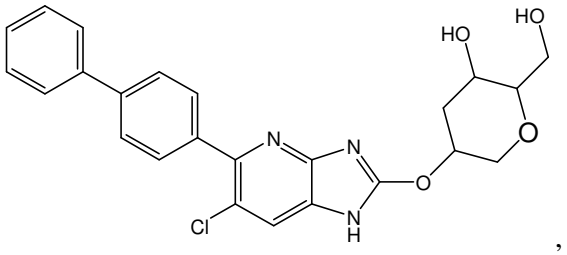


,

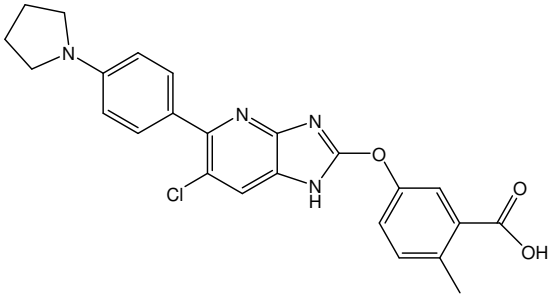


,



,


,



y ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que:

T es N;

U es $-CR^1-$;

V es $-CR^2-$;

W es $-CR^4-$;

X es -O-;

Y se selecciona entre cicloheteroalquilo C_{2-10}, en los que el cicloheteroalquilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre R^b;

Z se selecciona entre: $-(CH_2)_nOH$;

R^1 se selecciona independientemente entre:

(1) -fenil-cicloheteroalquenilo C_{2-10},

(2) -bifenilo y

(3) -fenil-heteroarilo,

en los que cada cicloheteroalquenilo, fenilo, bifenilo y heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^a;

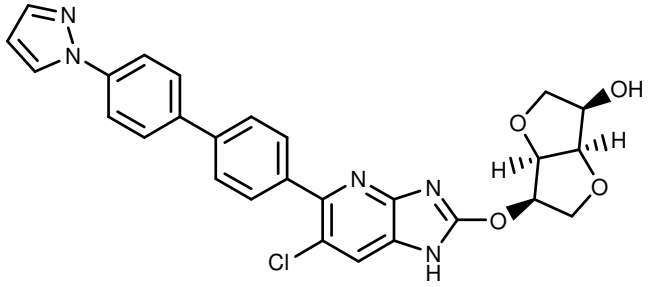
R^2 se selecciona entre halógeno;

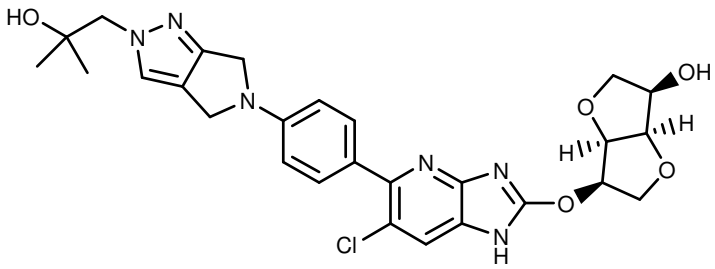
R^4 es hidrógeno; y

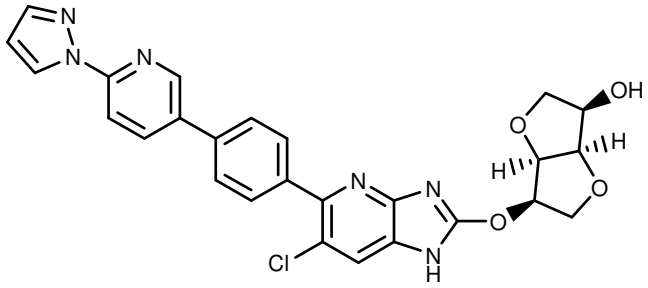
R^5 es hidrógeno;

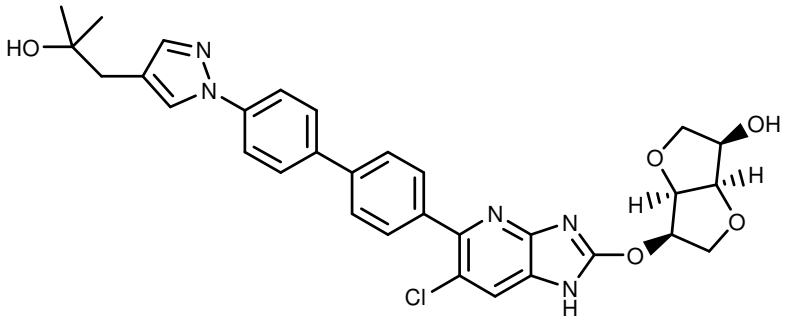
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

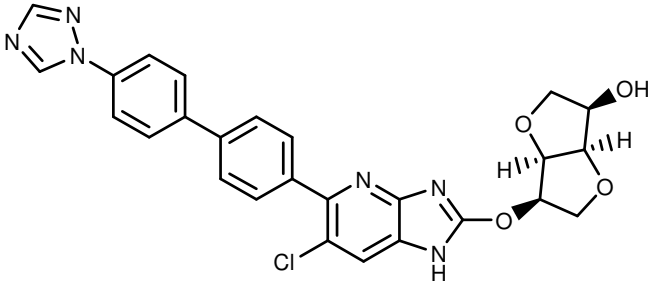
22. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 21, seleccionado entre:


,


,


,


,


y ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un compuesto seleccionado de simvastatina, ezetimiba, taranabant y sitagliptina; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad sensible a la activación de la proteína cinasa activada por AMP en un mamífero en necesidad del mismo.

26. El uso según la reivindicación 25, en el que el trastorno, afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: diabetes de tipo 2, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión.

27. El uso según la reivindicación 25, en el que el trastorno, afección o enfermedad es diabetes de tipo 2.

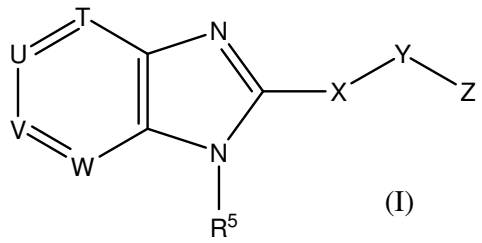
28. El uso según la reivindicación 25, en el que el trastorno, afección o enfermedad es obesidad.

29. Un procedimiento para tratar un trastorno, afección o enfermedad sensible a la activación de la proteína cinasa activada por AMP en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

30. El procedimiento de la reivindicación 29, en el que el trastorno, afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: diabetes de tipo 2, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión e cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos novedosos de la fórmula estructural (I) son activadores de la proteína cinasa AMP y son útiles en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por la proteína cinasa activada por AMPK. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de diabetes de tipo 2, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión.



(I)

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 July 2012 (17.07.2012)

Applicant's or agent's file reference
MRLDOB00060

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/026261

International filing date *(day/month/year)*
23 February 2012 (23.02.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SCHERING CORPORATION
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 732-594-0672
Facsimile No.: 732-594-4720
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 732-594-0672
Facsimile No.: 732-594-4720
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Nissen Diana
e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MRLDOB00060	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 12/26261	International filing date *(day/month/year)* 23 February 2012 (23.02.2012)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 25 February 2011 (25.02.2011)
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP.		

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

This international search report consists of a total of 7 sheets.

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

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

   c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.

   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.

   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

   ☐ as suggested by the applicant.

   ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

   ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2012/026261 11.06.2012

International application No.
PCT/US 12/26261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 43/58 (2012.01)
USPC - 514/249
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)
USPC - 514/249 (see search terms below)

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 practicable, search terms used)
USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: benzimidazole, compounds, AMPK activators, treatment, Type 2 diabetes, obesity, manufacture, medicament, combination, HMG-CoA, simvastatin, biphenyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl, imidazo[5,4-b]pyridine, AMPK, homology modeling, docking, binding mode, active site, pharmaceutical compositions. INTERNET

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/036613 A1 (BOOKSER et al.) 01 April 2010 (01.04.2010), pg 4, ln 19-27; pg 5, ln 12 - pg 12, ln 8; pg 44, ln 14-21, 34-37; pg 45, ln 6-16; pg 46, ln 15-18, 26-33; pg 48, ln 13-21, 32-37; pg 50, ln 1-4; pg 58, ln 2-4, 32-33.	1-30
Y	US 2010/0009992 A1 (BIRNBERG et al.) 14 January 2010 (14.01.2010), Abstract; para [0008] - [0012]; [0018] - [0021].	1-30
Y	PANG et al., Small Molecule Antagonizes Autoinhibition and Activates AMP-activated Protein Kinase in Cells, J Biol Chem 283(23), pp 16051-16060, 2008, pg 16053, col 1, para 2 - col 2, para 3; pg 16055, col 1, para 2 - col 2, para 2; pg 16059, col 1, para 2 - col 2, para 1. Downloaded at http://www.jbc.org/content/283/23/16051.full	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* 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 application or patent 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
16 May 2012 (16.05.2012)	11 JUN 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774