(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 937 789**

(51) Int. CI.:

C07D 235/26 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2017 PCT/US2017/046959**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2018 WO18035128**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2017 E 17758349 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2022 EP 3500558**

(54) Título: **Activadores de AMPK directos de benzimidazol**

(30) Prioridad:

19.08.2016 US 201662376950 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2023

(73) Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

SHAW, SIMON;
XU, XIANG;
ISSAKANI, SARKIZ;
SINGH, RAJINDER;
HITOSHI, YASUMICHI;
DUNCTON, MATTHEW y
LIN, NAN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Activadores de AMPK directos de benzimidazol

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere al campo de los compuestos, composiciones farmacéuticas y composiciones que los contienen. Esta invención se refiere más particularmente al campo de los compuestos de benzimidazol y composiciones farmacéuticas de los mismos, y a dichos compuestos para su uso en métodos de activación de AMPK y en métodos de tratamiento y/o prevención de enfermedad.

ANTECEDENTES TÉCNICOS

La adiponectina es una proteína hormona expresada exclusivamente en y secretada desde el tejido adiposo y es la proteína específica del tejido adiposo más abundante. La adiponectina se ha implicado en la modulación de glucosa y el metabolismo lipídico en tejidos sensibles a insulina. Se ha demostrado una disminución de los niveles de adiponectina en circulación en algunos estados resistentes a insulina, tal como obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 y también en pacientes con arteriopatía coronaria, aterosclerosis e hipertensión. Los niveles de adiponectina están positivamente correlacionados con la sensibilidad a insulina, niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad) y la eliminación de glucosa estimulada por insulina, e inversamente correlacionados con la adiposidad y los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos. Los fármacos de tiazolidindiona, que aumentan la sensibilidad a insulina mediante la activación del receptor-y activado por el proliferador de peroxisomas, incrementan la producción endógena de adiponectina en los seres humanos.

La adiponectina se une a sus receptores en el hígado y el músculo esquelético y activa de ese modo la ruta de la proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK). Los receptores de adiponectina 1 y 2 son proteínas unidas a la membrana que se encuentran en el músculo esquelético y el tejido hepático. Al ser una enzima multisustrato, la AMPK regula una variedad de procesos metabólicos, tal como el transporte de glucosa, la glucólisis y el metabolismo lipídico. Actúa como sensor de la homeostasis energética celular y se activa en respuesta a determinadas hormonas y a la contracción muscular, así como a señales de estrés metabólico intracelular tal como ejercicio, isquemia, hipoxia y privación de nutrientes. Una vez activada, la AMPK activa las rutas catabólicas (tal como la oxidación de ácidos grasos y la glucólisis) y desactiva las rutas que consumen ATP (tal como la lipogénesis). La adiponectina mejora la sensibilidad a insulina estimulando directamente la captación de glucosa en los adipocitos y el músculo y aumentando la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo, dando como resultado una reducción de los niveles de ácidos grasos en circulación y del contenido intracelular de triglicéridos. Además, la adiponectina disminuye la concentración de glucógeno al reducir la actividad de la glucógeno sintasa. La adiponectina también desempeña un papel protector contra la inflamación y la aterosclerosis. Suprime la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales vasculares y la producción de citocinas de los macrófagos, inhibiendo así los procesos inflamatorios que se producen durante las fases tempranas de la aterosclerosis.

Rana et al J. Med. Chem., 58(1), 2-29 (2015) se refiere a moduladores de la proteína quinasa activada (AMPK) por adenosín 5'-monofosfato de molécula pequeña y enfermedades humanas.

El documento WO 2011/106273 se refiere a derivados de benzimidazol cíclicos útiles como agentes antidiabéticos.

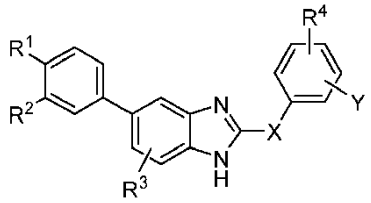
El documento WO 2010/047892 se refiere a derivados de benzimidazol cíclicos útiles como agentes antidiabéticos.

SUMARIO

En vista de lo anterior, reconocimos que los nuevos agentes terapéuticos que activan la ruta de AMPK pueden ser útiles y, por lo tanto, deseables para tratar estados patológicos asociados con los niveles de adiponectina en circulación, tal como diabetes de tipo II, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

En consecuencia, la presente invención comprende compuestos, composiciones farmacéuticas y dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento y/o prevención de enfermedad mediante la activación de AMPK.

En el presente documento se divulgan compuestos que tienen la fórmula estructural (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables, y *N*-óxidos de los mismos (y solvatos e hidratos de los mismos), en donde R^1, R^2, R^3, R^4, Y y X son tal como se describe en el presente documento.

En el presente documento se divulgan también composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de tales composiciones incluyen aquellas que tienen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido (o solvato o hidrato) como se describe aquí.

Los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método para activar la ruta de AMPK en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descrito anteriormente. Para los propósitos de esta divulgación, "poner en contacto la célula" con un compuesto de la divulgación incluye provocar que la célula se ponga en contacto con el compuesto, *por ejemplo,* administrando el compuesto a un individuo dando como resultado el compuesto y una célula del individuo que entra en contacto *in vivo.*

Los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método para aumentar la oxidación de ácidos grasos en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método para disminuir la concentración de glucógeno en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método para tratar la diabetes de tipo II en un sujeto con diabetes de tipo II, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descrito anteriormente para mejorar la diabetes de tipo II o al menos un síntoma de la misma en el sujeto.

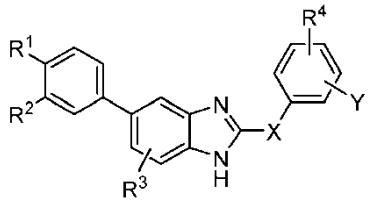
Los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método para tratar aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en un sujeto con aterosclerosis o enfermedad cardiovascular, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descrito anteriormente para mejorar la aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, o al menos un síntoma de las mismas en el sujeto.

Los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método para prevenir aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descrito anteriormente para prevenir la aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en el sujeto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un aspecto, la invención comprende compuestos que activan AMPK.

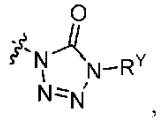
En la realización I_1 de este primer aspecto, los compuestos tienen la fórmula estructural (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismo, en donde

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman anillo A, en donde anillo A es un Het de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A que son cada uno independientemente Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR) en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
o uno de R^1 y R^2 es Ar o Het, en donde Ar y Het están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^A seleccionados independientemente, y el otro es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
X es -O-, -S-, -NR- o -CF_2-; Y es



en donde R^Y es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y
cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, o -(alquil C_0-C_6)-Hca, en donde Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 o ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos son de la realización I_1, no son ninguno de los compuestos expresamente mencionados en la Patente de EE. UU. n.º 8.394.969 o Publicación Internacional n.º WO 2010/036613 A1.

En la realización I_3, los compuestos son de la realización I_1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman anillo A, en donde anillo A es Het de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A que son cada uno independientemente Cak C_{3-8}-(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR), en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
o uno de R^1 y R^2 es Ar o Het, en donde Ar y Het están sustituidos con uno o más grupos R^A, y el otro es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2$$NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).

En la realización I_4, los compuestos son de la realización I_1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un Het de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A.

En la realización I_5, los compuestos son de la realización I_1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde R^1 es Ar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A.

En la realización I_6, los compuestos son de cualquiera de las realizaciones I_1- I_5, o una sal farmacéuticamente

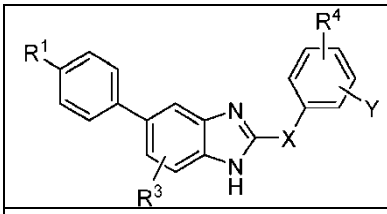
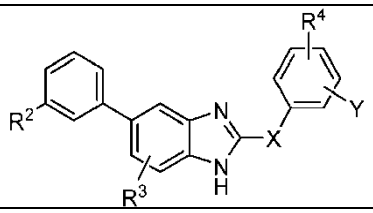
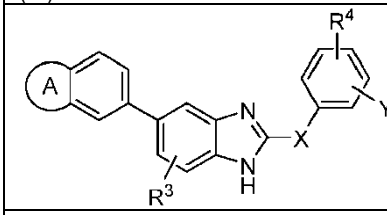
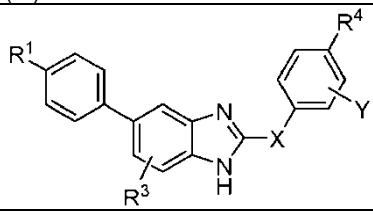
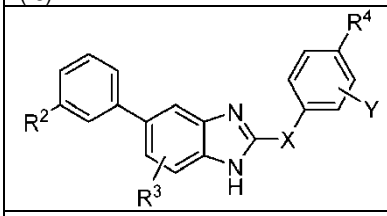
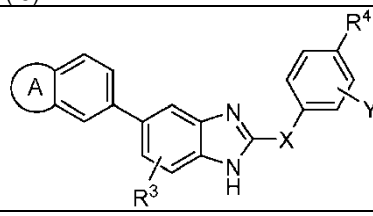
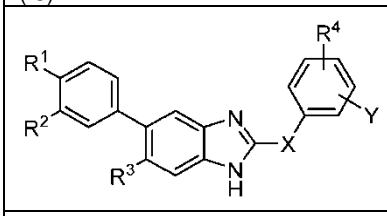
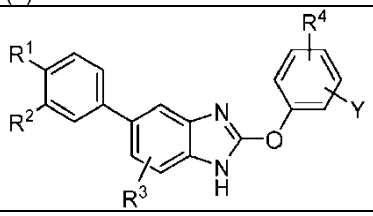
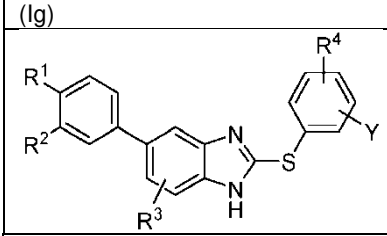
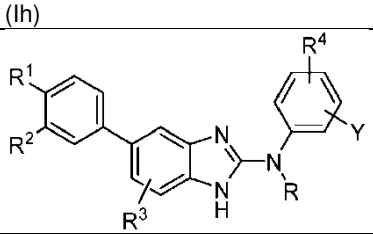
aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde X es -O-.

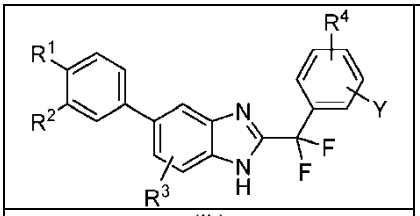
En la realización I_7, los compuestos son de cualquiera de las realizaciones I_1 -I_6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde cada R^A es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-$OP(O)(OR)$, en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-$OP(O)(OR)$.

En la realización I_8, los compuestos son de cualquiera de las realizaciones I_1 -I_7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6o haloalquilo C_1-C_6.

La invención comprende además subgéneros de fórmula (I) en los que la fórmula estructural (I), R^1, R^2, R^3, R^4, Y y X son cualquier grupo o combinaciones de grupos como se define a continuación en el presente documento (*por ejemplo*, en donde el compuesto es de fórmula estructural (I) como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores y R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con un grupo R^A, en donde R^3 es halógeno; o el compuesto es de fórmula (Ib), R^1/R^2 es el grupo (1k), R^3 es el grupo (2g), R^4 es el grupo (3d) e Y es el grupo (4f)):

La Fórmula Estructural (I) es una de las fórmulas (Ia) - (Ik):

<table>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(Ia)</td><td>(Ib)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(Ic)</td><td>(Id)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(Ie)</td><td>(If)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(Ig)</td><td>(Ih)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(Ii)</td><td>(Ij)</td></tr>
</table>



(Ik)

R^1 y R^2 se seleccionan entre uno de los siguientes grupos (1a) - (1uuu):

(1a) R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman anillo A, en donde anillo A es un Het de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A que son cada uno independientemente Cak C_{3-8}-(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het (alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR) en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR)

(1b) El grupo de **(1a),** en donde A es un Het de 5 miembros.

(1c) El grupo de **(1a),** en donde A es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o tiazolilo.

(1d) El grupo de **(1a)**, en donde A es pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo.

(1e) El grupo de **(1a),** en donde A es furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o tiazolilo.

(lf) El grupo de **(1a),** en donde A es furanilo, isoxazolilo u oxazolilo.

(1g) El grupo de **(1a)**, en donde A es pirrolilo.

(1h) El grupo de **(1a),** en donde A es *N*-metilpirrolilo.

(1i) El grupo de **(1a),** en donde A es un Het de 6 miembros

(1j) El grupo de **(1a),** en donde A es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

(1k) El grupo de **(1a),** en donde A es pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

(1l) El grupo de **(1a),** en donde A es piridilo.

(1m) El grupo de **(1a),** en donde A es pirimidinilo o piridazinilo.

(1n) El grupo de **(1a),** en donde A es pirimidinilo.

(1o) El grupo de uno cualquiera de **(1a)** - **(ln),** en donde cada R^A es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR) en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).

(1p) Uno de R^1 y R^2 es Ar o Het, en donde Ar y Het están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^A seleccionados independientemente; y el otros es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).

(1q) El grupo de **(1p),** en donde R^1 es Ar o Het.

(1r) El grupo de **(1p),** en donde R^1 es Ar.

(1s) El grupo de **(1p),** en donde R^1 es fenilo.

(lt) El grupo de **(1p),** en donde R^1 es Het.

(1u) El grupo de **(1p),** en donde R^2 es Ar o Het.

(1v) El grupo de **(1p),** en donde R^2 es Ar.

(1w) El grupo de **(1p),** en donde R^2 es Het.

(1x) El grupo de **(ls),** en donde cada R^A es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).

(1y) El grupo de **(ls),** en donde cada R^A es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR o -NR_2.

(1z) El grupo de **(ls),** en donde cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -OR, -SR o -NR_2.

(1aa) El grupo de **(ls),** en donde cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} u -OR.

(1bb) El grupo de **(ls),** en donde cada R^A es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6}.

(1cc) El grupo de **(ls),** en donde cada R^A es independientemente halógeno u -OR.

(1dd) El grupo de **(ls),** en donde cada R^A es independientemente alquilo C_{1-6} u -OR.

(1ee) El grupo de **(ls),** en donde R^A es halógeno.

(1ff) El grupo de **(Is),** en donde cada R^A es independientemente R^A es cloro de flúor.
(1gg) El grupo de **(Is),** en donde R^A es alquilo C_{1-6}.
(1hh) El grupo de **(Is),** en donde R^A es metilo.
(1ii) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -OR.
(1jj) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -OH.
(1kk) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -OMe.
(1ll) El grupo de **(Is),** en donde cada R^A es independientemente ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o -alcoxi C_1-C_6.
(1mm) El grupo de **(Is),** en donde cada R^A es independientemente alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o -alcoxi C_1-C_6.
(Inn) El grupo de **(Is),** en donde cada R^A es independientemente alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}.
(1oo) El grupo de **(Is),** en donde R^A es haloalquilo C_{1-6}.
(1pp) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -alcoxi C_1-C_6.
(1qq) El grupo de **(Is),** en donde cada R^A es independientemente -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(1rr) El grupo de (Is), en donde cada R^A es independientemente -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(1ss) El grupo de (Is), en donde cada R^A es independientemente -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(1tt) El grupo de **(Is),** en donde cada R^A es independientemente -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2 o -N(R)$S(O)_2$R.
(1uu) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -C(O)OR.
(1vv) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -C(O)OMe.
(1ww) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -C(O)OH.
(1xx) El grupo de **(Is),** en donde cada R^A es independientemente -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(1yy) El grupo de **(Is),** en donde R^A es -CH_2-OP(O)(OR).
(1zz) Cualquiera de los grupos de **(1q)** - **(It)** o **(1x)** - **(1yy),** en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(1aaa) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o -alcoxi C_1 -C_6.
(1bbb) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6}.
(1ccc) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es hidrógeno o halógeno.
(1ddd) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.
(1eee) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es halógeno o alquilo C_{1-6}.
(1fff) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es halógeno.
(1ggg) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es alquilo C_{1-6}.
(1hhh) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o -alcoxi C_1-C_6.
(1iii) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es halógeno, haloalquilo C_{1-6} o -alcoxi C_1-C_6.
(1jjj) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es -alcoxi C_1-C_6.
(1kkk) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es hidrógeno.
(1lll) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, -OR, -SR o -NR_2.
(1mmm) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, u -OR.
(1nnn) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es hidrógeno u -OR.
(1ooo) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es halógeno u -OR.
(1ppp) El grupo de **(1zz),** en donde R^2 es -OR.
(1qqq) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -$S(O)_2NR_2$ o -$S(O)_2$R.
(1rrr) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es hidrógeno, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(1sss) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es hidrógeno, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR o -OC(O)NR_2.
(1ttt) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es hidrógeno o -C(O)OR.
(1uuu) El grupo de **(1zz)**, en donde R^2 es -C(O)OR.

R^3 se selecciona entre uno de los siguientes grupos (2a) - (2oo):

(2a) R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(2b) R^3 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(2c) R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2.

(2d) R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(2e) R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}.
(2f) R^3 es hidrógeno o halógeno.
(2g) R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.
(2h) R^3 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2.
(2i) R^3 es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(2j) R^3 es halógeno o alquilo C_{1-6}.
(2k) R^3 es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(2l) R^3 es hidrógeno, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(2m) R^3 es halógeno.
(2n) R^3 es flúor o cloro.
(2o) R^3 es flúor.
(2p) R^3 es cloro.
(2q) R^3 es alquilo C_{1-6}.
(2r) R^3 es metilo, etilo o isopropilo.
(2s) R^3 es metilo o etilo.
(2t) R^3 es metilo.
(2u) R^3 es etilo.
(2v) R^3 es hidrógeno.
(2w) R^3 es hidrógeno, ciano, -OR, -SR, -NR_2.
(2x) R^3 es hidrógeno, -OR, -SR, -NR_2.
(2y) R^3 es -OR, -SR, -NR_2.
(2z) R^3 es hidrógeno u -OR.
(2aa) R^3 es -OR.
(2bb) R^3 es hidrógeno, -C(O)R, -C(O)OR o -C(O)NR_2.
(2cc) R^3 es hidrógeno, -C(O)OR o -C(O)NR_2.
(2dd) R^3 es hidrógeno o -C(O)OR.
(2ee) R^3 es -C(O)OR.
(2ff) R^3 es hidrógeno o -C(O)NR_2
(2gg) R^3 es -C(O)NR_2
(2hh) R^3 es hidrógeno, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(2ii) R^3 es hidrógeno, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(2jj) R^3 es hidrógeno, -S(O)$_2NR_2$ o -S(O)$_2$R.
(2kk) R^3 es hidrógeno, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(211) R^3 es hidrógeno, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2.
(2mm) R^3 es hidrógeno, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R.
(2nn) R^3 es hidrógeno, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2 o -N(R)S(O)$_2$R.
(2oo) R^3 es hidrógeno, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).

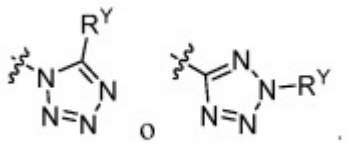
R^4 se selecciona entre uno de los siguientes grupos (3a) - (3mm):

(3a) R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(3b) R^4 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).
(3c) R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2.
(3d) R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(3e) R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}.
(3f) R^4 es hidrógeno o halógeno.
(3g) R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.
(3h) R^4 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2.
(3i) R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(3j) R^4 es halógeno o alquilo C_{1-6}.
(3k) R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(3l) R^4 es hidrógeno, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6.
(3m) R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6}.
(3n) R^4 es halógeno.
(3o) R^4 es alquilo C_{1-6}.
(3p) R^4 es metilo, etilo o isopropilo.
(3q) R^4 es metilo o etilo.

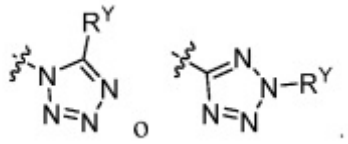
(3r) R^4 es metilo.
(3s) R^4 es etilo.
(3t) R^4 es hidrógeno.
(3u) R^4 es hidrógeno, ciano, -OR, -SR, $-NR_2$.
(3v) R^4 es hidrógeno, -OR, -SR, $-NR_2$.
(3w) R^4 es -OR, -SR, $-NR_2$.
(3x) R^4 es hidrógeno u -OR.
(3y) R^4 es -OR.
(3z) R^4 es hidrógeno, -C(O)R, -C(O)OR o $-C(O)NR_2$.
(3aa) R^4 es hidrógeno, -C(O)OR o $-C(O)NR_2$.
(3bb) R^4 es hidrógeno o -C(O)OR.
(3cc) R^4 es -C(O)OR.
(3dd) R^4 es hidrógeno o $-C(O)NR_2$.
(3ee) R^4 es $-C(O)NR_2$.
(3ff) R^4 es hidrógeno, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2$-OP(O)(OR).
(3gg) R^4 es hidrógeno, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2$-OP(O)(OR).
(3hh) R^4 es hidrógeno, $-S(O)_2NR_2$ o $-S(O)_2R$.
(3ii) R^4 es hidrógeno, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2$-OP(O)(OR).
(3jj) R^4 es hidrógeno, -OC(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$.
(3kk) R^4 es hidrógeno, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$.
(311) R^4 es hidrógeno, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$.
(3mm) R^4 es hidrógeno, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2$-OP(O)(OR).

<u>Y se selecciona entre uno de los siguientes grupos (4a) - (4cc):</u> Los grupos marcados con * se incluyen con fines de referencia.

(4a) *Y es $-NR_2$, -CN, $-C(O)OR^Y$, -C(O)NHOH,

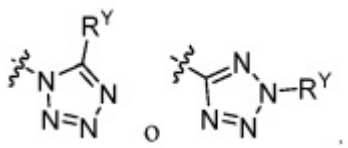


(4b) *Y es -C(O)NHOH,



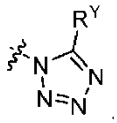
(4c) *Y es $-C(O)OR^Y$, o -C(O)NHOH.
(4d) *Y es -C(O)OH, o -C(O)NHOH.
(4e) *Y es -C(O)NHOH.
(4f) *Y es -C(O)NHOH.

(4g) *Y es

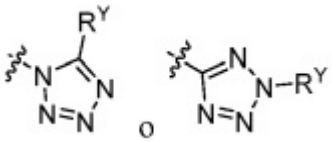


(4h) * Y es $-NR_2$, -CN, $-C(O)OR^Y$ o -C(O)NHOH.
(4i) * Y es -C(O)OH o -C(O)NHOH.
(4j) * Y es $-NR_2$ o -CN.

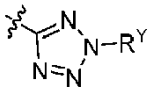
(4k) * Y es $-NR_2$, o $-C(O)NHOH$.
(4l) * Y es $-NR_2$, o $-C(O)OR^Y$.
(4m) * Y es -CN o $-C(O)NHOH$.
(4n) * Y es -CN o $-C(O)OR^Y$.
(4o) * Y es $-NR_2$.
(4p) * Y es NH_2.
(4q) * Y es -CN.
(4r) * Y es $-C(O)OR^Y$.
(4s) * Y es $-C(O)OH$.
(4t) * Y es $-C(O)NHOH$.
(4u) *Y es



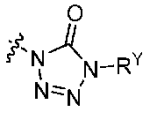
(4v) *Y es



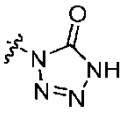
(4w) *Y es



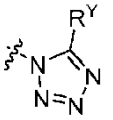
(4x) Y es



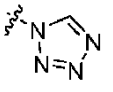
(4y) Y es



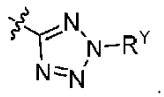
(4z) *Y es



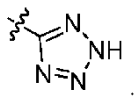
(4aa) *Y es



(4bb) *Y es



(4cc) *Y es



Realizaciones particulares de este aspecto de la invención comprenden compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I), y (Ia) - (Ig), cada una como se define en cada una de las siguientes filas (o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos), en donde cada entrada en un número de grupo como se ha definido anteriormente (por ejemplo, **(3y)** se refiere a R^3 es -OR), y un guion "-" indica que la variable es como se define en la realización I_1 o definido según una cualquiera de las definiciones de variable aplicables **(1a)-(4cc)** [*por ejemplo,* cuando R^1 es un guion, puede ser como se define en cualquiera de las realizaciones I_1 - I_8 o una cualquiera de las definiciones **(3a)-(3mm)]:**
Las filas marcadas con * se incluyen con fines de referencia.

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-1	(Ia)	(1a)	(2a)	(3a)	(4a)*
(1)-2	(Ia)	(1b)	(2c)	(3c)	(4c)*
(1)-3	(Ia)	(1g)	(2d)	(3g)	(4i)*
(1)-4	(Ia)	(1h)	(2f)	(3h)	(4j)*
(1)-5	(Ia)	(1i)	(2h)	(3o)	(4l)*
(1)-6	(Ia)	(1p)	(2k)	(3p)	(4u)*
(1)-7	(Ia)	(1r)	(2m)	(3r)	(4x)
(1)-8	(Ia)	(1s)	(2n)	(3t)	(4y)
(1)-9	(Ia)	(1x)	(2o)	(3u)	(4z)*
(1)-10	(Ia)	(1ii)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(1)-11	(Ia)	(1jj)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(1)-12	(Ia)	(1zz)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(1)-13	(Ia)	(1bbb)	(2f)	(3o)	(4a)*
(1)-14	(Ia)	(1kkk)	(2h)	(3p)	(4c)*
(1)-15	(Ia)	(1a)	(2k)	(3c)	(4i)*
(1)-16	(Ia)	(1b)	(2m)	(3g)	(4j)*
(1)-17	(Ia)	(1g)	(2c)	(3h)	(4l)*
(1)-18	(Ia)	(1h)	(2d)	(3o)	(4u)*
(1)-19	(Ia)	(1i)	(2f)	(3p)	(4x)
(1)-20	(Ia)	(1p)	(2h)	(3r)	(4y)
(1)-21	(Ia)	(1r)	(2k)	(3t)	(4z)*
(1)-22	(Ia)	(1s)	(2m)	(3u)	(4aa)*
(1)-23	(Ia)	(1x)	(2n)	(3x)	(4bb)*
(1)-24	(Ia)	(1ii)	(2o)	(3g)	(4cc)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-25	(Ia)	(1jj)	(2p)	(3h)	(4j)*
(1)-26	(Ia)	(1zz)	(2t)	(3o)	(4l)*
(1)-27	(Ia)	(1bbb)	(2d)	(3p)	(4u)*
(1)-28	(Ia)	(1kkk)	(2f)	(3c)	(4x)
(1)-29	(Ia)	(1a)	(2h)	(3g)	(4y)
(1)-30	(Ia)	(1b)	(2k)	(3h)	(4z)*
(1)-31	(Ia)	(1g)	(2m)	(3o)	(4aa)*
(1)-32	(Ia)	(1h)	(2c)	(3p)	(4bb)*
(1)-33	(Ia)	(1i)	(2d)	(3r)	(4cc)*
(1)-34	(Ia)	(1p)	(2f)	(3t)	(4a)*
(1)-35	(Ia)	(1r)	(2h)	(3u)	(4c)*
(1)-36	(Ia)	(1s)	(2k)	(3x)	(4i)*
(1)-37	(Ia)	(1x)	(2m)	(3g)	(4j)*
(1)-38	(Ia)	(1ii)	(2n)	(3h)	(4l)*
(1)-39	(Ia)	(1jj)	(2o)	(3o)	(4u)*
(1)-40	(Ia)	(1zz)	(2p)	(3p)	(4x)
(1)-41	(Ib)	(1bbb)	(2t)	(3a)	(4y)
(1)-42	(Ib)	(1kkk)	(2c)	(3c)	(4a)*
(1)-43	(Ib)	(1g)	(2d)	(3g)	(4c)*
(1)-44	(Ib)	(1h)	(2f)	(3h)	(4i)*
(1)-45	(Ib)	(1i)	(2h)	(3o)	(4j)*
(1)-46	(Ib)	(1p)	(2k)	(3p)	(4l)*
(1)-47	(Ib)	(1r)	(2m)	(3r)	(4a)*
(1)-48	(Ib)	(1s)	(2f)	(3t)	(4c)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-49	(Ib)	(1x)	(2m)	(3u)	(4i)*
(1)-50	(Ib)	(1ii)	(2n)	(3x)	(4j)*
(1)-51	(Ib)	(1jj)	(2n)	(3c)	(4l)*
(1)-52	(Ib)	(1zz)	(2o)	(3g)	(4u)*
(1)-53	(Ib)	(1bbb)	(2p)	(3h)	(4x)
(1)-54	(Ib)	(1kkk)	(2t)	(3o)	(4y)
(1)-55	(Ib)	(1a)	(2c)	(3p)	(4u)*
(1)-56	(Ic)	(1b)	(2d)	(3r)	(4x)
(1)-57	(Ic)	(1g)	(2c)	(3t)	(4y)
(1)-58	(Ic)	(1h)	(2d)	(3g)	(4z)*
(1)-59	(Ic)	(1i)	(2f)	(3h)	(4aa)*
(1)-60	(Ic)	(1p)	(2h)	(3o)	(4y)
(1)-61	(Ic)	(1a)	(2k)	(3p)	(4z)*
(1)-62	(Ic)	(1b)	(2m)	(3r)	(4aa)*
(1)-63	(Ic)	(1g)	(2n)	(3t)	(4u)*
(1)-64	(Ic)	(1h)	(2o)	(3u)	(4x)
(1)-65	(Ic)	(1i)	(2p)	(3x)	(4y)
(1)-66	(Ic)	(1p)	(2t)	(3c)	(4z)*
(1)-67	(Ic)	(1r)	(2c)	(3g)	(4aa)*
(1)-68	(Ic)	(1a)	(2d)	(3h)	(4y)
(1)-69	(Ic)	(1b)	(2f)	(3o)	(4a)*
(1)-70	(Ic)	(1g)	(2h)	(3c)	(4c)*
(1)-71	(Ic)	(1h)	(2k)	(3g)	(4i)*
(1)-72	(Ic)	(1i)	(2m)	(3h)	(4c)*
(1)-73	(Ic)	(1p)	(2h)	(3o)	(4i)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-74	(Ic)	(1r)	(2k)	(3p)	(4j)*
(1)-75	(Ic)	(1s)	(2m)	(3r)	(4l)*
(1)-76	(Ic)	(1x)	(2c)	(3t)	(4u)*
(1)-77	(Ic)	(1ii)	(2d)	(3h)	(4x)
(1)-78	(Ic)	(1a)	(2a)	(3o)	(4y)
(1)-79	(Ic)	(1b)	(2c)	(3p)	(4aa)*
(1)-80	(Ic)	(1g)	(2d)	(3r)	(4l)*
(1)-81	(Ic)	(1a)	(2f)	(3t)	(4u)*
(1)-82	(Ic)	(1a)	(2h)	(3u)	(4x)
(1)-83	(Ic)	(1b)	(2k)	(3x)	(4y)
(1)-84	(Ic)	(1g)	(2m)	(3p)	(4z)*
(1)-85	(Ic)	(1h)	(2n)	(3r)	(4aa)*
(1)-86	(Ic)	(1i)	(2o)	(3t)	(4bb)*
(1)-87	(Ic)	(1p)	(2p)	(3u)	(4cc)*
(1)-88	(Ic)	(1r)	(2h)	(3a)	(4u)*
(1)-89	(Ic)	(1s)	(2k)	(3c)	(4x)
(1)-90	(Ic)	(1x)	(2m)	(3g)	(4z)*
(1)-91	(Ic)	(1ii)	(2a)	(3h)	(4aa)*
(1)-92	(Ic)	(1jj)	(2c)	(3p)	(4l)*
(1)-93	(Ic)	(1zz)	(2d)	(3r)	(4u)*
(1)-94	(Ic)	(1bbb)	(2f)	(3t)	(4x)
(1)-95	(Ic)	(1kkk)	(2h)	(3u)	(4y)
(1)-96	(Id)	(1a)	(2k)	(3a)	(4z)*
(1)-97	(Id)	(1b)	(2m)	(3c)	(4aa)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-98	(Id)	(1g)	(2n)	(3g)	(4bb)*
(1)-99	(Id)	(1h)	(2o)	(3h)	(4cc)*
(1)-100	(Id)	(1i)	(2p)	(3o)	(4u)*
(1)-101	(Id)	(1p)	(2t)	(3p)	(4x)
(1)-102	(Id)	(1a)	(2d)	(3r)	(4y)
(1)-103	(Id)	(1b)	(2f)	(3t)	(4z)*
(1)-104	(Id)	(1g)	(2h)	(3u)	(4aa)*
(1)-105	(Id)	(1h)	(2k)	(3x)	(4a)*
(1)-106	(Id)	(1i)	(2m)	(3p)	(4c)*
(1)-107	(Id)	(1p)	(2d)	(3r)	(4i)*
(1)-108	(Id)	(1r)	(2f)	(3t)	(4j)*
(1)-109	(Id)	(1s)	(2h)	(3u)	(4l)*
(1)-110	(Id)	(1x)	(2k)	(3c)	(4u)*
(1)-111	(Id)	(1a)	(2m)	(3g)	(4x)
(1)-112	(Id)	(1b)	(2n)	(3h)	(4y)
(1)-113	(Id)	(1g)	(2o)	(3o)	(4z)*
(1)-114	(Id)	(1h)	(2p)	(3p)	(4aa)*
(1)-115	(Id)	(1i)	(2t)	(3r)	(4bb)*
(1)-116	(Id)	(1p)	(2m)	(3t)	(4cc)*
(1)-117	(Id)	(1r)	(2a)	(3a)	(4x)
(1)-118	(Id)	(1s)	(2d)	(3c)	(4z)*
(1)-119	(Id)	(1x)	(2f)	(3g)	(4aa)*
(1)-120	(Id)	(1ii)	(2h)	(3h)	(4c)*
(1)-121	(Id)	(1jj)	(2k)	(3o)	(4i)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-122	(Id)	(1zz)	(2m)	(3p)	(4j)*
(1)-123	(Id)	(1bbb)	(2c)	(3r)	(4l)*
(1)-124	(Id)	(1kkk)	(2d)	(3t)	(4u)*
(1)-125	(Id)	(1r)	(2f)	(3u)	(4x)
(1)-126	(Id)	(1s)	(2h)	(3x)	(4y)
(1)-127	(Id)	(1x)	(2k)	(3a)	(4z)*
(1)-128	(Id)	(1a)	(2m)	(3c)	(4aa)*
(1)-129	(Id)	(1b)	(2n)	(3g)	(4bb)*
(1)-130	(Id)	(1g)	(2o)	(3h)	(4cc)*
(1)-131	(Id)	(1h)	(2p)	(3g)	(4l)*
(1)-132	(Id)	(1r)	(2t)	(3h)	(4u)*
(1)-133	(Id)	(1s)	(2h)	(3o)	(4x)
(1)-134	(Id)	(1x)	(2k)	(3p)	(4y)
(1)-135	(Id)	(1a)	(2m)	(3r)	(4z)*
(1)-136	(Ie)	(1b)	(2a)	(3t)	(4aa)*
(1)-137	(Ie)	(1g)	(2c)	(3h)	(4bb)*
(1)-138	(Ie)	(1h)	(2d)	(3o)	(4cc)*
(1)-139	(Ie)	(1i)	(2f)	(3p)	(4x)
(1)-140	(Ie)	(1h)	(2h)	(3r)	(4z)*
(1)-141	(Ie)	(1i)	(2k)	(3t)	(4aa)*
(1)-142	(Ie)	(1p)	(2m)	(3u)	(4a)*
(1)-143	(Ie)	(1r)	(2n)	(3x)	(4c)*
(1)-144	(Ie)	(1s)	(2o)	(3c)	(4i)*
(1)-145	(Ie)	(1x)	(2p)	(3g)	(4j)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-146	(Ie)	(1ii)	(2t)	(3h)	(4l)*
(1)-147	(Ie)	(1jj)	(2d)	(3o)	(4u)*
(1)-148	(Ie)	(1zz)	(2f)	(3p)	(4x)
(1)-149	(Ie)	(1bbb)	(2h)	(3r)	(4y)
(1)-150	(Ie)	(1kkk)	(2k)	(3t)	(4z)*
(1)-151	(If)	(1a)	(2m)	(3o)	(4aa)*
(1)-152	(If)	(1b)	(2a)	(3p)	(4bb)*
(1)-153	(If)	(1g)	(2c)	(3r)	(4cc)*
(1)-154	(If)	(1h)	(2d)	(3t)	(4x)
(1)-155	(If)	(1i)	(2f)	(3u)	(4z)*
(1)-156	(If)	(1p)	(2h)	(3x)	(4aa)*
(1)-157	(If)	(1r)	(2k)	(3a)	(4a)*
(1)-158	(If)	(1s)	(2m)	(3c)	(4c)*
(1)-159	(If)	(1x)	(2n)	(3a)	(4i)*
(1)-160	(If)	(1ii)	(2o)	(3c)	(4j)*
(1)-161	(If)	(1jj)	(2p)	(3g)	(4l)*
(1)-162	(If)	(1zz)	(2t)	(3h)	(4u)*
(1)-163	(If)	(1bbb)	(2h)	(3c)	(4x)
(1)-164	(If)	(1kkk)	(2k)	(3g)	(4y)
(1)-165	(If)	(1r)	(2m)	(3h)	(4z)*
(1)-166	(If)	(1s)	(2c)	(3o)	(4aa)*
(1)-167	(If)	(1x)	(2d)	(3p)	(4bb)*
(1)-168	(If)	(1a)	(2f)	(3r)	(4cc)*
(1)-169	(If)	(1b)	(2h)	(3t)	(4c)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-170	(If)	(1g)	(2k)	(3u)	(4i)*
(1)-171	(If)	(1h)	(2m)	(3x)	(4j)*
(1)-172	(If)	(1i)	(2n)	(3c)	(4l)*
(1)-173	(If)	(1a)	(2o)	(3g)	(4u)*
(1)-174	(If)	(1b)	(2p)	(3h)	(4x)
(1)-175	(If)	(1g)	(2t)	(3o)	(4y)
(1)-176	(If)	(1h)	(2d)	(3p)	(4z)*
(1)-177	(If)	(1i)	(2f)	(3r)	(4aa)*
(1)-178	(If)	(1p)	(2h)	(3t)	(4bb)*
(1)-179	(If)	(1r)	(2k)	(3h)	(4cc)*
(1)-180	(If)	(1s)	(2m)	(3o)	(4j)*
(1)-181	(If)	(1x)	(2d)	(3p)	(4l)*
(1)-182	(If)	(1ii)	(2f)	(3r)	(4u)*
(1)-183	(If)	(1jj)	(2h)	(3t)	(4x)
(1)-184	(If)	(1zz)	(2k)	(3u)	(4y)
(1)-185	(If)	(1bbb)	(2m)	(3x)	(4i)*
(1)-186	(If)	(1kkk)	(2n)	(3a)	(4j)*
(1)-187	(If)	(1r)	(2o)	(3c)	(4l)*
(1)-188	(If)	(1s)	(2p)	(3g)	(4u)*
(1)-189	(If)	(1x)	(2t)	(3h)	(4x)
(1)-190	(If)	(1a)	(2d)	(3o)	(4y)
(1)-191	(Ig)	(1b)	(2f)	(3p)	(4z)*
(1)-192	(Ig)	(1g)	(2h)	(3r)	(4aa)*
(1)-193	(Ig)	(1h)	(2k)	(3t)	(4bb)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-194	(Ig)	(1i)	(2m)	(3u)	(4cc)*
(1)-195	(Ig)	(1i)	(2a)	(3x)	(4j)*
(1)-196	(Ig)	(1p)	(2c)	(3o)	(4l)*
(1)-197	(Ig)	(1r)	(2d)	(3p)	(4u)*
(1)-198	(Ig)	(1s)	(2f)	(3r)	(4x)
(1)-199	(Ig)	(1x)	(2h)	(3t)	(4y)
(1)-200	(Ig)	(1ii)	(2k)	(3o)	(4c)*
(1)-201	(Ig)	(1jj)	(2m)	(3a)	(4i)*
(1)-202	(Ig)	(1zz)	(2n)	(3c)	(4j)*
(1)-203	(Ig)	(1bbb)	(2o)	(3g)	(4l)*
(1)-204	(Ig)	(1kkk)	(2p)	(3h)	(4u)*
(1)-205	(Ig)	(1jj)	(2t)	(3o)	(4x)
(1)-206	(Ih)	(1a)	(2k)	(3p)	(4y)
(1)-207	(Ih)	(1b)	(2a)	(3r)	(4z)*
(1)-208	(Ih)	(1g)	(2c)	(3t)	(4aa)*
(1)-209	(Ih)	(1h)	(2d)	(3u)	(4bb)*
(1)-210	(Ih)	(1i)	(2f)	(3x)	(4cc)*
(1)-211	(Ih)	(1p)	(2h)	(3o)	(4u)*
(1)-212	(Ih)	(1r)	(2k)	(3p)	(4x)
(1)-213	(Ih)	(1s)	(2m)	(3r)	(4y)
(1)-214	(Ih)	(1x)	(2n)	(3t)	(4z)*
(1)-215	(Ih)	(1ii)	(2o)	(3o)	(4aa)*
(1)-216	(Ih)	(1jj)	(2p)	(3h)	(4bb)*
(1)-217	(Ih)	(1zz)	(2t)	(3o)	(4cc)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-218	(Ih)	(1bbb)	(2m)	(3p)	(4a)*
(1)-219	(Ih)	(1kkk)	(2a)	(3r)	(4c)*
(1)-220	(Ih)	(1b)	(2c)	(3t)	(4i)*
(1)-221	(Ih)	(1g)	(2d)	(3u)	(4j)*
(1)-222	(Ih)	(1h)	(2f)	(3x)	(4l)*
(1)-223	(Ih)	(1i)	(2a)	(3o)	(4u)*
(1)-224	(Ih)	(1i)	(2c)	(3p)	(4x)
(1)-225	(Ih)	(1p)	(2d)	(3r)	(4y)
(1)-226	(Ih)	(1r)	(2f)	(3t)	(4z)*
(1)-227	(Ih)	(1s)	(2h)	(3o)	(4aa)*
(1)-228	(Ih)	(1a)	(2k)	(3g)	(4bb)*
(1)-229	(Ih)	(1b)	(2m)	(3h)	(4cc)*
(1)-230	(Ih)	(1g)	(2n)	(3o)	(4a)*
(1)-231	(Ih)	(1h)	(2o)	(3p)	(4c)*
(1)-232	(Ih)	(1i)	(2p)	(3r)	(4i)*
(1)-233	(Ih)	(1a)	(2t)	(3t)	(4j)*
(1)-234	(Ih)	(1b)	(2h)	(3u)	(4l)*
(1)-235	(Ih)	(1g)	(2a)	(3x)	(4u)*
(1)-236	(Ih)	(1h)	(2c)	(3o)	(4x)
(1)-237	(Ih)	(1i)	(2d)	(3p)	(4y)
(1)-238	(Ih)	(1p)	(2f)	(3r)	(4z)*
(1)-239	(Ih)	(1r)	(2h)	(3t)	(4aa)*
(1)-240	(Ih)	(1s)	(2k)	(3o)	(4bb)*
(1)-241	(Ih)	(1x)	(2m)	(3a)	(4cc)*

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-242	(Ih)	(1ii)	(2n)	(3c)	(4u)*
(1)-243	(Ih)	(1jj)	(2o)	(3g)	(4x)
(1)-244	(Ih)	(1zz)	(2p)	(3h)	(4y)
(1)-245	(Ih)	(1bbb)	(2t)	(3o)	(4z)*
(1)-246	(Ii)	(1kkk)	(2h)	(3p)	(4aa)*
(1)-247	(Ii)	(1b)	(2a)	(3r)	(4bb)*
(1)-248	(Ii)	(1g)	(2c)	(3t)	(4cc)*
(1)-249	(Ii)	(1h)	(2d)	(3u)	(4u)*
(1)-250	(Ii)	(1i)	(2f)	(3x)	(4x)
(1)-251	(Ii)	(1p)	(2h)	(3o)	(4y)
(1)-252	(Ii)	(1r)	(2k)	(3p)	(4z)*
(1)-253	(Ii)	(1s)	(2m)	(3r)	(4c)*
(1)-254	(Ii)	(1x)	(2n)	(3t)	(4i)*
(1)-255	(Ii)	(1ii)	(2o)	(3o)	(4j)*
(1)-256	(Ii)	(1jj)	(2p)	(3a)	(4l)*
(1)-257	(Ii)	(1zz)	(2t)	(3c)	(4u)*
(1)-258	(Ii)	(1bbb)	(2m)	(3g)	(4x)
(1)-259	(Ii)	(1kkk)	(2a)	(3h)	(4y)
(1)-260	(Ii)	(1h)	(2c)	(3g)	(4z)*
(1)-261	(Ii)	(1i)	(2d)	(3h)	(4aa)*
(1)-262	(Ii)	(1p)	(2f)	(3o)	(4bb)*
(1)-263	(Ii)	(1r)	(2c)	(3p)	(4cc)*
(1)-264	(Ij)	(1s)	(2d)	(3r)	(4u)*
(1)-265	(Ij)	(1b)	(2f)	(3t)	(4u)*

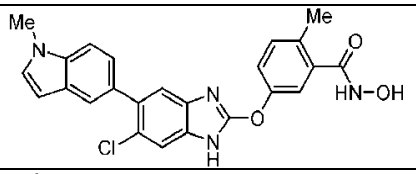
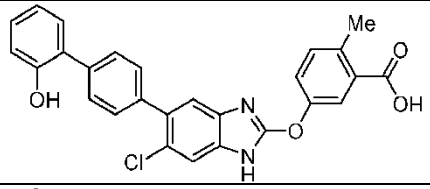
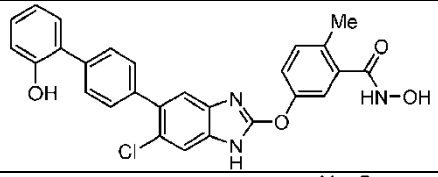
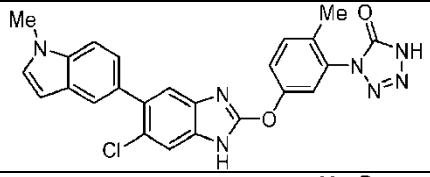
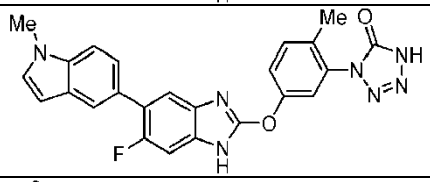
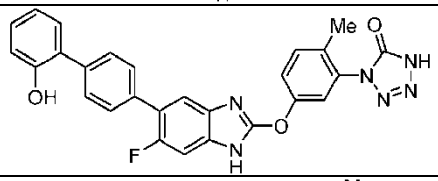
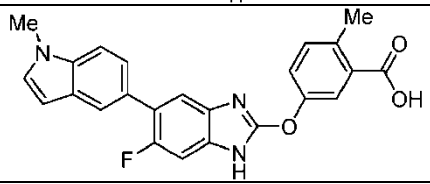
	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-266	(Ij)	(1g)	(2h)	(3u)	(4x)
(1)-267	(Ij)	(1h)	(2k)	(3x)	(4y)
(1)-268	(Ij)	(1i)	(2m)	(3a)	(4z)*
(1)-269	(Ij)	(1p)	(2n)	(3c)	(4a)*
(1)-270	(Ij)	(1r)	(2o)	(3g)	(4c)*
(1)-271	(Ij)	(1s)	(2p)	(3h)	(4i)*
(1)-272	(Ij)	(1x)	(2t)	(3a)	(4j)*
(1)-273	(Ij)	(1ii)	(2m)	(3c)	(4l)*
(1)-274	(Ij)	(1jj)	(2a)	(3g)	(4u)*
(1)-275	(Ij)	(1zz)	(2c)	(3h)	(4x)
(1)-276	(Ij)	(1bbb)	(2d)	(3g)	(4y)
(1)-277	(Ij)	(1kkk)	(2f)	(3h)	(4z)*
(1)-278	(Ij)	(1h)	(2d)	(3o)	(4aa)*
(1)-279	(Ij)	(1i)	(2f)	(3p)	(4bb)*
(1)-280	(Ij)	(1p)	(2h)	(3r)	(4cc)*
(1)-281	(Ij)	(1r)	(2k)	(3t)	(4a)*
(1)-282	(Ij)	(1s)	(2m)	(3u)	(4c)*
(1)-283	(Ik)	(1a)	(2n)	(3x)	(4i)*
(1)-284	(Ik)	(1b)	(2o)	(3a)	(4j)*
(1)-285	(Ik)	(1g)	(2p)	(3c)	(4l)*
(1)-286	(Ik)	(1h)	(2t)	(3g)	(4u)*
(1)-287	(Ik)	(1i)	(2a)	(3h)	(4a)*
(1)-288	(Ik)	(1p)	(2c)	(3o)	(4c)*
(1)-289	(Ik)	(1r)	(2d)	(3p)	(4a)*

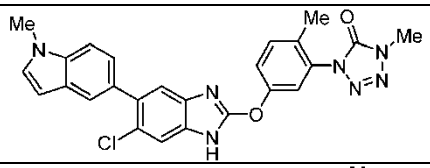
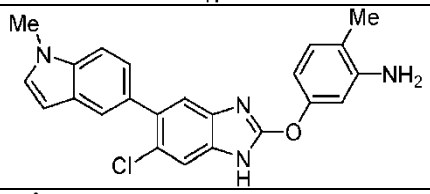
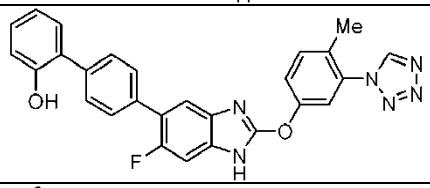
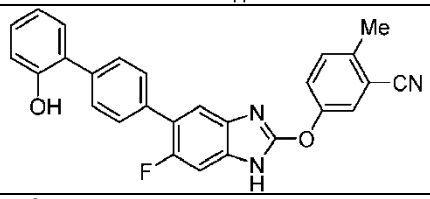
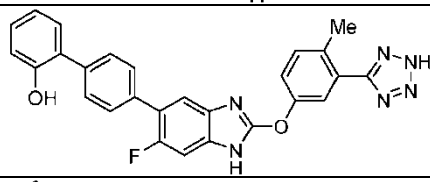
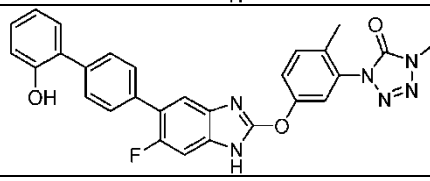
	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-290	(Ik)	(1s)	(2f)	(3r)	(4c)*
(1)-291	(Ik)	(1x)	(2h)	(3t)	(4i)*
(1)-292	(Ik)	(1ii)	(2k)	(3u)	(4j)*
(1)-293	(Ik)	(1jj)	(2m)	(3x)	(4l)*
(1)-294	(Ik)	(1zz)	(2n)	(3g)	(4u)*
(1)-295	(Ik)	(1bbb)	(2o)	(3h)	(4x)

	(I)	R^1/R^2	R^3	R^4	Y
(1)-296	(Ik)	(1kkk)	(2p)	(3o)	(4y)
(1)-297	(Ik)	(1a)	(2t)	(3p)	(4z)*
(1)-298	(Ik)	(1b)	(2m)	(3r)	(4aa)*
(1)-299	(Ik)	(1g)	(2a)	(3t)	(4bb)*
(1)-300	(Ik)	(1h)	(2c)	(3u)	(4cc)*

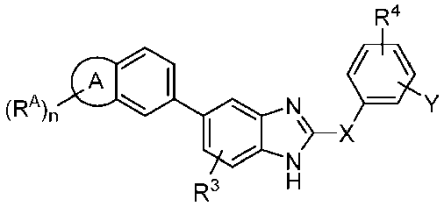
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I), (Ia) - (Ig) es uno de los siguientes compuestos (o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos) en la **Tabla 1:**

Tabla 1

N.º	Estructura	Nombre
1*		5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-N-hidroxi-2-metilbenzamida;
2*		ácido 5-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilbenzoico;
3*		5-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-N-hidroxi-2-metilbenzamida;
4		1-(5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
5		1-(5-((6-fluoro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
6		1-(5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
7*		ácido 5-((6-fluoro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilbenzoico

N.º	Estructura	Nombre
8		1-(5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona
9*		5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilanilina
10*		4'-(6-fluoro-2-(4-metil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol
11*		5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilbenzonitrilo
12*		4'-(6-fluoro-2-(4-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol
13		1-(5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona
Los compuestos marcados con * se incluyen solamente con fines de referencia		

En la realización II_1 de este aspecto, la invención comprende compuestos que tienen la estructura de fórmula (II):

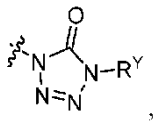


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o solvato o hidrato de los mismos, en donde

anillo A es un Het de 5 o 6 miembros;
cada R^A es independientemente Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het (alquilo C_{0-6}alquilo), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$, en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -

SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
X es -O-, -S-, -NR- o $-CF_2-$;
Y es



en donde R^Y es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y
cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, o -(alquil C_0-C_6)-Hca, en donde Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 o ciano; y
n es 1, 2, 3 o 4.

En la realización II_2 de este aspecto, la invención comprende compuestos de realización II_1, en donde anillo A es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o tiazolilo.

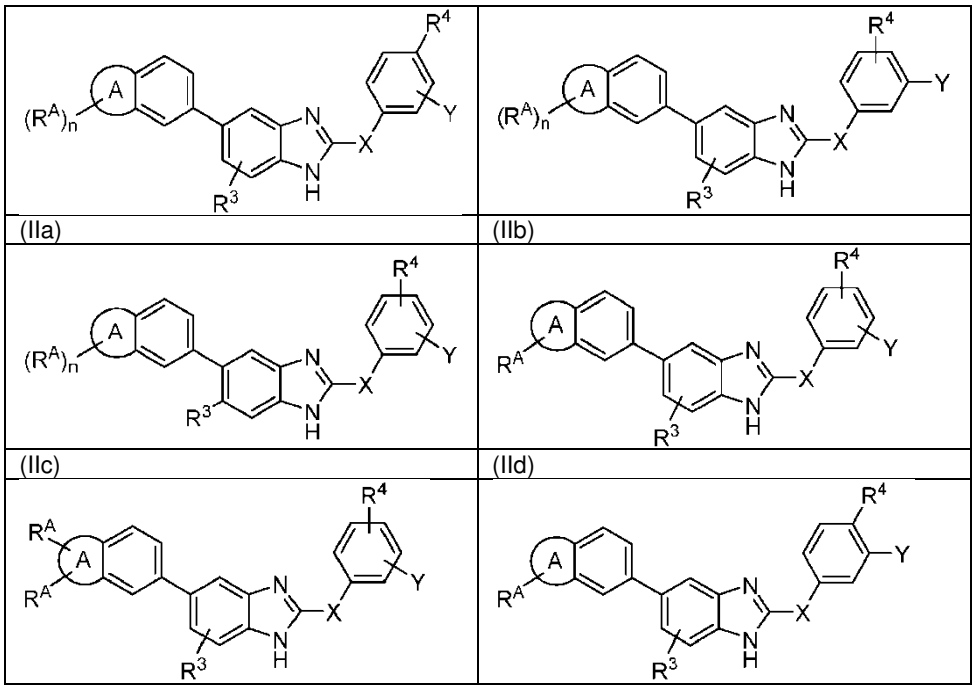
En la realización II_3, los compuestos son de la realización I_1, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde cada R^A es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$, en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Ax}$, en donde cada $-R^{Ax}$ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$.

En la realización II_4, los compuestos son de cualquiera de las realizaciones II_1 - I_3, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde X es -O-.

En la realización II_5, los compuestos son de cualquiera de las realizaciones II_1 - I_4, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

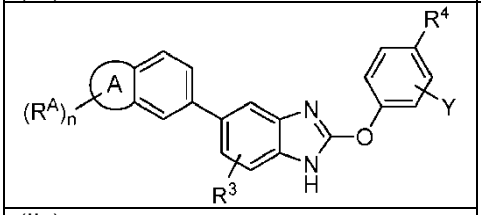
En la realización II_6, los compuestos de la invención son uno de fórmulas (IIa) - (IIg), en donde R^3, R^4, X, Y, R^a y n son como se define en cualquiera de las reivindicaciones II_1 - II_5 anteriormente:

La Fórmula Estructural (II) es una de las fórmulas (IIa) - (IIg):



(IIa) (IIb)

(IIc) (IId)

(IIe)	(IIf)
	
(IIg)	

Realizaciones particulares de este aspecto de la invención comprenden compuestos de una cualquiera de las fórmulas (II), y (IIa) - (IIg), cada una como se define en cada una de las siguientes filas (o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos), en donde cada entrada en un número de grupo como se ha definido anteriormente (por ejemplo, **(3y)** se refiere a R^1 es -OR, y un guion "-" indica que la variable es como se define en la realización I_1 o definido según una cualquiera de las definiciones de variable aplicables **(1a)-(1uuu), (2a)-(2oo), (3a)-(3mm)** y **(4a)-(4cc)** [*por ejemplo,* cuando R^1 es un guion, puede ser como se define en cualquiera de las realizaciones II_1 - II_6 o una cualquiera de las definiciones aplicables **(1a)-(1uuu)]:**Las filas marcadas con * se incluyen con fines de referencia.

	(II)	**A**	**R^3**	**R^4**	**Y**
(2)-1	(IIa)	(1a)	(2a)	(3a)	(4a)*
(2)-2	(IIa)	(1b)	(2c)	(3c)	(4c)*
(2)-3	(IIa)	(1c)	(2d)	(3g)	(4i)*
(2)-4	(IIa)	(1d)	(2f)	(3h)	(4j)*
(2)-5	(IIa)	(1l)	(2h)	(3o)	(4l)*
(2)-6	(IIa)	(1m)	(2k)	(3p)	(4u)*
(2)-7	(IIa)	(1g)	(2m)	(3r)	(4x)
(2)-8	(IIa)	(1h)	(2n)	(3t)	(4y)
(2)-9	(IIa)	(1e)	(2o)	(3u)	(4z)*
(2)-10	(IIa)	(1f)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(2)-11	(IIa)	(1g)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(2)-12	(IIa)	(1h)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(2)-13	(IIa)	(1i)	(2f)	(3o)	(4a)*
(2)-14	(IIa)	(1j)	(2h)	(3p)	(4c)*
(2)-15	(IIa)	(1a)	(2p)	(3t)	(4u)*
(2)-16	(IIa)	(1b)	(2t)	(3x)	(4x)
(2)-17	(IIa)	(1c)	(2d)	(3g)	(4y)
(2)-18	(IIa)	(1d)	(2a)	(3a)	(4z)*
(2)-19	(IIa)	(1l)	(2c)	(3c)	(4aa)*
(2)-20	(IIa)	(1m)	(2d)	(3g)	(4bb)*

	(II)	**A**	**R^3**	**R^4**	**Y**
(2)-21	(IIa)	(1g)	(2d)	(3p)	(4a)*
(2)-22	(IIa)	(1h)	(2f)	(3r)	(4c)*
(2)-23	(IIa)	(1a)	(2h)	(3c)	(4j)*
(2)-24	(IIa)	(1b)	(2a)	(3g)	(4l)*
(2)-25	(IIa)	(1c)	(2c)	(3h)	(4a)*
(2)-26	(IIa)	(1d)	(2d)	(3o)	(4c)*
(2)-27	(IIa)	(1l)	(2f)	(3p)	(4i)*
(2)-28	(IIa)	(1m)	(2a)	(3t)	(4j)*
(2)-29	(IIa)	(1g)	(2c)	(3r)	(4l)*
(2)-30	(IIb)	(1h)	(2d)	(3a)	(4a)*
(2)-31	(IIb)	(1b)	(2c)	(3c)	(4c)*
(2)-32	(IIb)	(1c)	(2d)	(3g)	(4i)*
(2)-33	(IIb)	(1d)	(2f)	(3h)	(4j)*
(2)-34	(IIb)	(1l)	(2h)	(3o)	(4l)*
(2)-35	(IIb)	(1m)	(2k)	(3p)	(4u)*
(2)-36	(IIb)	(1g)	(2m)	(3r)	(4x)
(2)-37	(IIb)	(1h)	(2n)	(3t)	(4y)
(2)-38	(IIb)	(1e)	(2o)	(3u)	(4z)*
(2)-39	(IIb)	(1f)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(2)-40	(IIb)	(1g)	(2t)	(3g)	(4bb)*

	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-41	(IIb)	(1h)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(2)-42	(IIb)	(1i)	(2f)	(3o)	(4a)*
(2)-43	(IIb)	(1j)	(2h)	(3p)	(4c)*
(2)-44	(IIb)	(1a)	(2p)	(3x)	(4i)*
(2)-45	(IIb)	(1b)	(2t)	(3g)	(4j)*
(2)-46	(IIb)	(1c)	(2d)	(3a)	(4l)*
(2)-47	(IIb)	(1d)	(2d)	(3c)	(4a)*
(2)-48	(IIb)	(1l)	(2f)	(3g)	(4c)*
(2)-49	(IIb)	(1m)	(2h)	(3p)	(4u)*
(2)-50	(IIb)	(1g)	(2a)	(3r)	(4x)
(2)-51	(IIb)	(1h)	(2c)	(3c)	(4y)
(2)-52	(IIb)	(1a)	(2d)	(3g)	(4z)*
(2)-53	(IIb)	(1b)	(2d)	(3h)	(4aa)*
(2)-54	(IIb)	(1c)	(2a)	(3o)	(4bb)*
(2)-55	(IIb)	(1d)	(2c)	(3p)	(4i)*
(2)-56	(IIb)	(1l)	(2d)	(3t)	(4j)*
(2)-57	(IIb)	(1m)	(2f)	(3r)	(4l)*
(2)-58	(IIb)	(1g)	(2a)	(3r)	(4u)*
(2)-59	(IIc)	(1h)	(2c)	(3a)	(4x)
(2)-60	(IIc)	(1b)	(2d)	(3c)	(4y)
(2)-61	(IIc)	(1c)	(2d)	(3g)	(4z)*
(2)-62	(IIc)	(1d)	(2f)	(3h)	(4aa)*
(2)-63	(IIc)	(1l)	(2h)	(3o)	(4bb)*
(2)-64	(IIc)	(1m)	(2k)	(3p)	(4u)*
(2)-65	(IIc)	(1g)	(2m)	(3r)	(4x)

	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-66	(IIc)	(1h)	(2n)	(3t)	(4y)
(2)-67	(IIc)	(1e)	(2o)	(3u)	(4z)*
(2)-68	(IIc)	(1f)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(2)-69	(IIc)	(1g)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(2)-70	(IIc)	(1h)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(2)-71	(IIc)	(1i)	(2f)	(3o)	(4a)*
(2)-72	(IIc)	(1j)	(2h)	(3p)	(4c)*
(2)-73	(IIc)	(1a)	(2a)	(3p)	(4i)*
(2)-74	(IIc)	(1b)	(2c)	(3r)	(4j)*
(2)-75	(IIc)	(1c)	(2d)	(3c)	(4l)*
(2)-76	(IIc)	(1d)	(2a)	(3p)	(4a)*
(2)-77	(IIc)	(1l)	(2c)	(3r)	(4c)*
(2)-78	(IIc)	(1m)	(2d)	(3c)	(4c)*
(2)-79	(IIc)	(1g)	(2t)	(3h)	(4u)*
(2)-80	(IIc)	(1h)	(2d)	(3a)	(4x)
(2)-81	(IIc)	(1a)	(2f)	(3c)	(4y)
(2)-82	(IIc)	(1b)	(2p)	(3g)	(4z)*
(2)-83	(IIc)	(1c)	(2t)	(3p)	(4aa)*
(2)-84	(IIc)	(1d)	(2d)	(3r)	(4bb)*
(2)-85	(IIc)	(1l)	(2a)	(3c)	(4a)*
(2)-86	(IIc)	(1m)	(2c)	(3h)	(4c)*
(2)-87	(IIc)	(1g)	(2d)	(3o)	(4j)*
(2)-88	(IIc)	(1h)	(2f)	(3p)	(4l)*
(2)-89	(IId)	(1a)	(2a)	(3t)	(4a)*
(2)-90	(IId)	(1b)	(2c)	(3c)	(4c)*

	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-91	(IId)	(1c)	(2d)	(3g)	(4i)*
(2)-92	(IId)	(1d)	(2f)	(3h)	(4j)*
(2)-93	(IId)	(1l)	(2h)	(3o)	(4l)*
(2)-94	(IId)	(1m)	(2k)	(3p)	(4u)*
(2)-95	(IId)	(1g)	(2m)	(3r)	(4x)
(2)-96	(IId)	(1h)	(2n)	(3t)	(4y)
(2)-97	(IId)	(1e)	(2o)	(3u)	(4z)*
(2)-98	(IId)	(1f)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(2)-99	(IId)	(1g)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(2)-100	(IId)	(1h)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(2)-101	(IId)	(1i)	(2f)	(3o)	(4a)*
(2)-102	(IId)	(1j)	(2h)	(3p)	(4c)*
(2)-103	(IId)	(1a)	(2a)	(3r)	(4a)*
(2)-104	(IId)	(1b)	(2c)	(3c)	(4c)*
(2)-105	(IId)	(1c)	(2d)	(3h)	(4y)
(2)-106	(IId)	(1d)	(2d)	(3g)	(4z)*
(2)-107	(IId)	(1l)	(2f)	(3a)	(4aa)*
(2)-108	(IId)	(1m)	(2a)	(3c)	(4c)*
(2)-109	(IId)	(1g)	(2c)	(3g)	(4u)*
(2)-110	(IId)	(1h)	(2d)	(3p)	(4x)
(2)-111	(IId)	(1a)	(2f)	(3r)	(4u)*
(2)-112	(IId)	(1b)	(2h)	(3c)	(4x)
(2)-113	(IId)	(1c)	(2p)	(3g)	(4y)
(2)-114	(IId)	(1d)	(2t)	(3h)	(4z)*
(2)-115	(IId)	(1l)	(2d)	(3o)	(4aa)*

	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-116	(IId)	(1m)	(2a)	(3p)	(4c)*
(2)-117	(IId)	(1g)	(2c)	(3t)	(4u)*
(2)-118	(IIe)	(1h)	(2d)	(3a)	(4x)
(2)-119	(IIe)	(1b)	(2c)	(3c)	(4c)*
(2)-120	(IIe)	(1c)	(2d)	(3g)	(4i)*
(2)-121	(IIe)	(1d)	(2f)	(3h)	(4j)*
(2)-122	(IIe)	(1l)	(2h)	(3o)	(4l)*
(2)-123	(IIe)	(1m)	(2k)	(3p)	(4u)*
(2)-124	(IIe)	(1g)	(2m)	(3r)	(4x)
(2)-125	(IIe)	(1h)	(2n)	(3t)	(4y)
(2)-126	(IIe)	(1e)	(2o)	(3u)	(4z)*
(2)-127	(IIe)	(1f)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(2)-128	(IIe)	(1g)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(2)-129	(IIe)	(1h)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(2)-130	(IIe)	(1i)	(2f)	(3o)	(4a)*
(2)-131	(IIe)	(1j)	(2h)	(3p)	(4c)*
(2)-132	(IIe)	(1a)	(2p)	(3p)	(4a)*
(2)-133	(IIe)	(1b)	(2t)	(3r)	(4c)*
(2)-134	(IIe)	(1c)	(2d)	(3c)	(4a)*
(2)-135	(IIe)	(1d)	(2t)	(3h)	(4c)*
(2)-136	(IIe)	(1l)	(2d)	(3p)	(4u)*
(2)-137	(IIe)	(1m)	(2f)	(3t)	(4x)
(2)-138	(IIc)	(1g)	(2h)	(3x)	(4y)
(2)-139	(IIe)	(1h)	(2a)	(3g)	(4y)
(2)-140	(IIe)	(1a)	(2c)	(3a)	(4z)*

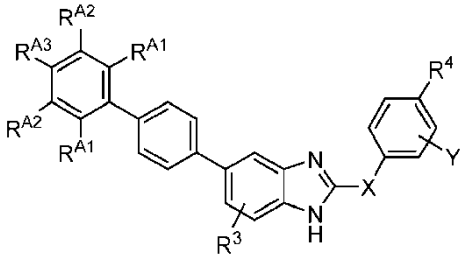
	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-141	(IIe)	(1b)	(2d)	(3c)	(4aa)*
(2)-142	(IIe)	(1c)	(2c)	(3g)	(4c)*
(2)-143	(IIe)	(1d)	(2d)	(3p)	(4u)*
(2)-144	(IIe)	(1l)	(2f)	(3r)	(4x)
(2)-145	(IIe)	(1m)	(2p)	(3c)	(4c)*
(2)-146	(IIe)	(1g)	(2t)	(3g)	(4u)*
(2)-147	(IIf)	(1h)	(2d)	(3a)	(4x)
(2)-148	(IIf)	(1b)	(2c)	(3c)	(4c)*
(2)-149	(IIf)	(1c)	(2d)	(3g)	(4i)*
(2)-150	(IIf)	(1d)	(2f)	(3h)	(4j)*
(2)-151	(IIf)	(1l)	(2h)	(3o)	(4l)*
(2)-152	(IIf)	(1m)	(2k)	(3p)	(4u)*
(2)-153	(IIf)	(1g)	(2m)	(3r)	(4x)
(2)-154	(IIf)	(1h)	(2n)	(3t)	(4y)
(2)-155	(IIf)	(1e)	(2o)	(3u)	(4z)*
(2)-156	(IIf)	(1f)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(2)-157	(IIf)	(1g)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(2)-158	(IIf)	(1h)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(2)-159	(IIf)	(1i)	(2f)	(3o)	(4a)*
(2)-160	(IIf)	(1j)	(2h)	(3p)	(4c)*
(2)-161	(IIf)	(1a)	(2a)	(3h)	(4x)
(2)-162	(IIf)	(1b)	(2c)	(3o)	(4y)
(2)-163	(IIf)	(1c)	(2d)	(3p)	(4bb)*
(2)-164	(IIf)	(1d)	(2a)	(3t)	(4c)*
(2)-165	(IIf)	(1l)	(2c)	(3g)	(4u)*

	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-166	(IIf)	(1m)	(2d)	(3x)	(4x)
(2)-167	(IIf)	(1g)	(2d)	(3g)	(4a)*
(2)-168	(IIf)	(1h)	(2p)	(3a)	(4c)*
(2)-169	(IIf)	(1a)	(2t)	(3c)	(4u)*
(2)-170	(IIf)	(1b)	(2d)	(3g)	(4x)
(2)-171	(IIf)	(1c)	(2a)	(3p)	(4y)
(2)-172	(IIf)	(1d)	(2c)	(3r)	(4z)*
(2)-173	(IIf)	(1l)	(2d)	(3c)	(4aa)*
(2)-174	(IIf)	(1m)	(2f)	(3g)	(4bb)*
(2)-175	(IIg)	(1g)	(2a)	(3a)	(4a)*
(2)-176	(IIg)	(1h)	(2c)	(3c)	(4c)*
(2)-177	(IIg)	(1c)	(2d)	(3g)	(4i)*
(2)-178	(IIg)	(1d)	(2f)	(3h)	(4j)*
(2)-179	(IIg)	(1l)	(2h)	(3o)	(4l)*
(2)-180	(IIg)	(1m)	(2k)	(3p)	(4u)*
(2)-181	(IIg)	(1g)	(2m)	(3r)	(4x)
(2)-182	(IIg)	(1h)	(2n)	(3t)	(4y)
(2)-183	(IIg)	(1e)	(2o)	(3u)	(4z)*
(2)-184	(IIg)	(1f)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(2)-185	(IIg)	(1g)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(2)-186	(IIg)	(1h)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(2)-187	(IIg)	(1i)	(2f)	(3o)	(4a)*
(2)-188	(IIg)	(1j)	(2h)	(3p)	(4c)*
(2)-189	(IIg)	(1a)	(2p)	(3h)	(4bb)*
(2)-190	(IIg)	(1b)	(2t)	(3o)	(4x)

	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-191	(IIg)	(1c)	(2d)	(3p)	(4y)
(2)-192	(IIg)	(1d)	(2t)	(3t)	(4a)*
(2)-193	(IIg)	(1l)	(2d)	(3g)	(4c)*
(2)-194	(IIg)	(1m)	(2a)	(3a)	(4u)*
(2)-195	(IIg)	(1g)	(2c)	(3c)	(4x)

	(II)	A	R^3	R^4	Y
(2)-196	(IIg)	(1h)	(2d)	(3g)	(4y)
(2)-197	(IIg)	(1a)	(2a)	(3p)	(4z)*
(2)-198	(IIg)	(1b)	(2c)	(3r)	(4c)*
(2)-199	(IIg)	(1c)	(2d)	(3c)	(4u)*
(2)-200	(IIg)	(1d)	(2f)	(3g)	(4x)

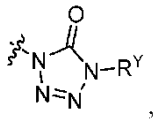
En la realización III_1 de este aspecto, la invención comprende compuestos que tienen la estructura de fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o solvato o hidrato de los mismos, en donde

cada R^{A1} es independientemente hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
cada R^{A2} es independientemente hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^{A3} es hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^4 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
X es -O-, -S-, -NR- o -CF_2-;
Y es –

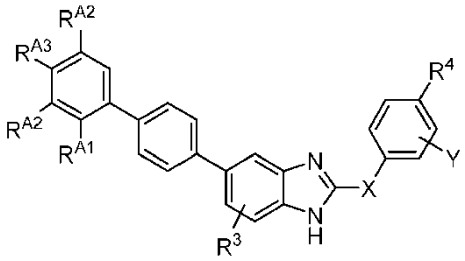


en donde R^Y es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y
cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, o -(alquil C_0-C_6)-Hca, en donde Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 o ciano.

En la realización III_2, los compuestos son de la realización III_1, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde

cada R^{A1} es independientemente hidrógeno, ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
cada R^{A2} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)NR_2, -S(O)$_2NR_2$, -S(O)$_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)NR_2, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S(O)$_2$R, -OP(O)(OR)$_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}.

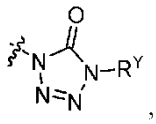
En la realización III_3 de este aspecto, la invención comprende compuestos que tienen la estructura de fórmula (IIIa):



(IIIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o solvato o hidrato de los mismos, en donde

R^{A1} es Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OH, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
cada grupo R^{A2} es independientemente hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^{A3} es hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^3 es hidrógeno, cloro, bromo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^4 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
X es -O-, -S-, -NR- o -CF_2-;
Y es



en donde R^Y es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y
cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, o -(alquil C_0-C_6)-Hca, en donde Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 o ciano.

En la realización III_4, los compuestos son de la realización III_3, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde

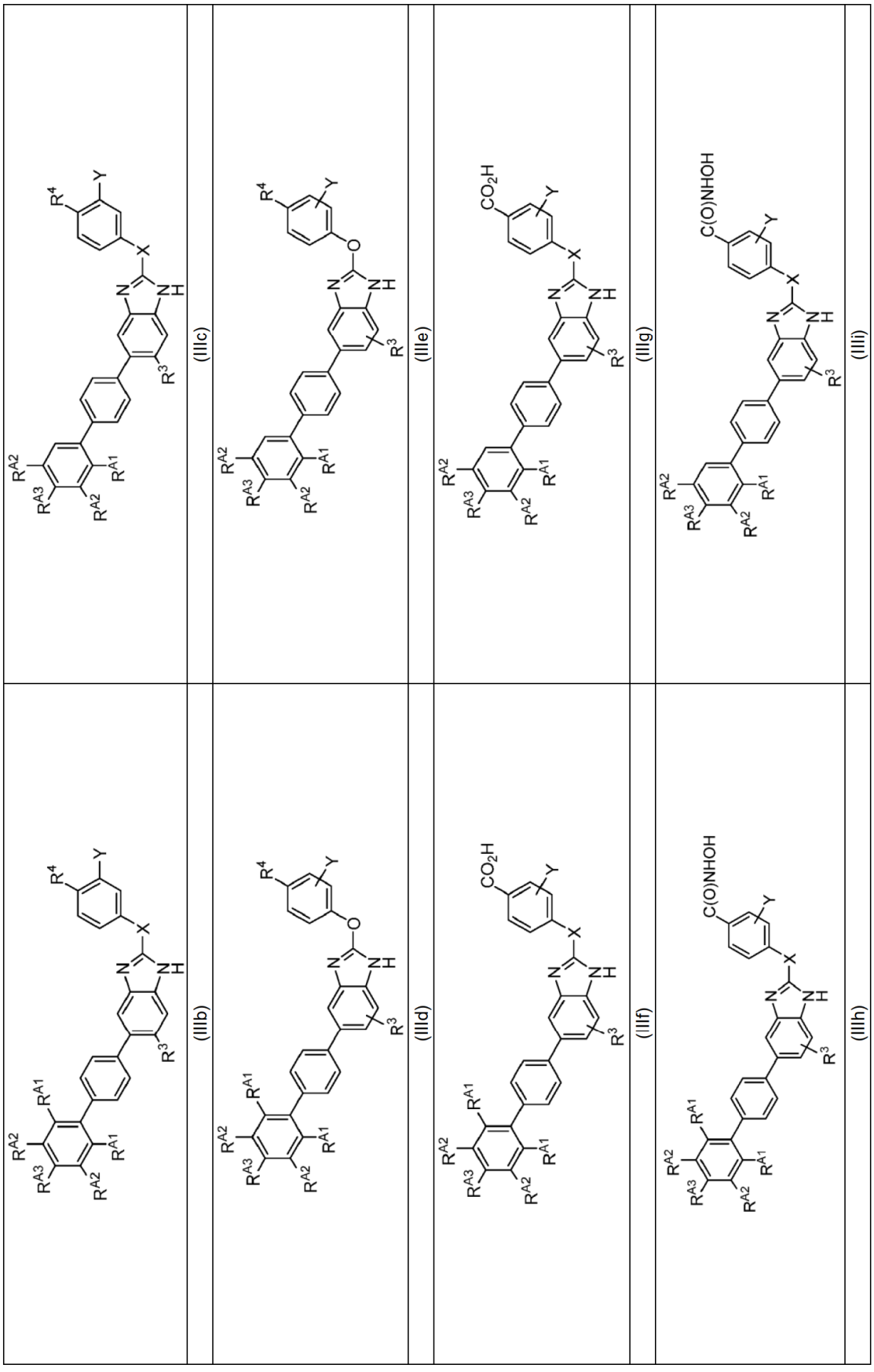
R^{A1} es ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OH, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
cada grupo R^{A2} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);

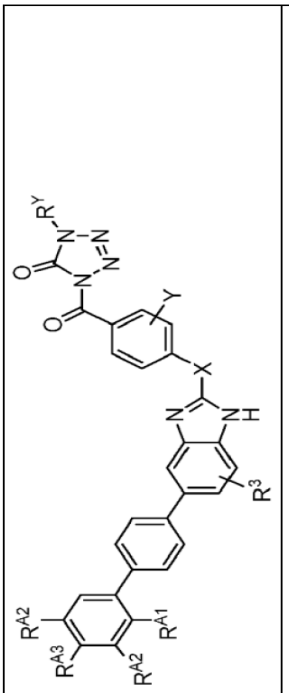
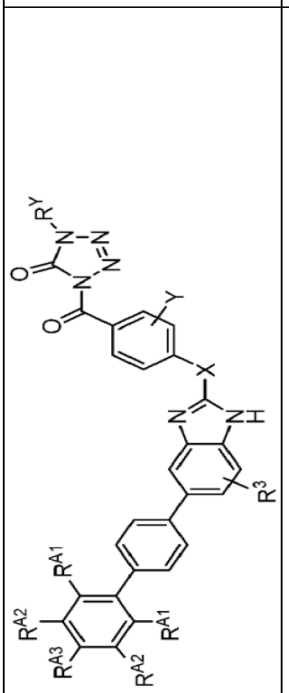
en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}.

En la realización III_5, los compuestos son de cualquiera de las realizaciones III_1 - I_4, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde X es -O-.

En la realización III_6, los compuestos son de cualquiera de las realizaciones III_1 -I_5, o una sal farmacéuticamente aceptable, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6o haloalquilo C_1-C_6.

En la realización III_7, los compuestos de la invención son de una de las fórmulas (IIIa) - (IIIk), en donde R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^3, R^4, X e Y son como se define en la realización III_1 anteriormente:



	(IIIk)
	(IIIj)

Realizaciones particulares de este aspecto de la invención comprenden compuestos de una cualquiera de las fórmulas (III), y (IIIa) - (IIk), cada una como se define en cada una de las siguientes filas (o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o *N*-óxido de los mismos, o un solvato o hidrato de los mismos), en donde cada entrada en un número de grupo como se ha definido anteriormente (por ejemplo, **(3y)** se refiere a R^1 es -OR), una "X" indica que la variable está cubierta por otro número de grupo (por ejemplo, la fórmula (IIIa) incluye un grupo Z) y un guion "-" indica que la variable es como se define en la realización I_1 o definido según una cualquiera de las definiciones de variable aplicables **(2a)-(oo)**, **(3a)-(3mm)** y **(4a)-(4cc)** [*p. ej.*, cuando R^4 es un guion, puede ser como se define en la realización III_1 o una cualquiera de las definiciones aplicables **(3a)-(3mm)]:**Las filas marcadas con * se incluyen con fines de referencia.

	(III)	R^3	R^4	Y
(3)-1	(IIIa)	(2a)	(3b)	(4a)*
(3)-2	(IIIa)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-3	(IIIa)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-4	(IIIa)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-5	(IIIa)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-6	(IIIa)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-7	(IIIa)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-8	(IIIa)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-9	(IIIa)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-10	(IIIa)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-11	(IIIa)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-12	(IIIa)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-13	(IIIa)	(2a)	(3o)	(4u)*
(3)-14	(IIIa)	(2c)	(3p)	(4x)
(3)-15	(IIIa)	(2d)	(3r)	(4z)*
(3)-16	(IIIa)	(2m)	(3t)	(4bb)*
(3)-17	(IIIa)	(2n)	(3g)	(4cc)*
(3)-18	(IIIa)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-19	(IIIb)	(2a)	(3b)	(4a)*
(3)-20	(IIIb)	(2c)	(3c)	(4c)*

	(III)	R^3	R^4	Y
(3)-21	(IIIb)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-22	(IIIb)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-23	(IIIb)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-24	(IIIb)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-25	(IIIb)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-26	(IIIb)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-27	(IIIb)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-28	(IIIb)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-29	(IIIb)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-30	(IIIb)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-31	(IIIb)	(2c)	(3g)	(4i)*
(3)-32	(IIIb)	(2d)	(3h)	(4j)*
(3)-33	(IIIb)	(2m)	(3p)	(4u)*
(3)-34	(IIIb)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-35	(IIIb)	(2n)	(3t)	(4z)*
(3)-36	(IIIb)	(2t)	(3g)	(4i)*
(3)-37	(IIIc)	(2a)	(3h)	(4j)*
(3)-38	(IIIc)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-39	(IIIc)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-40	(IIIc)	(2f)	(3h)	(4j)*

	(III)	R^3	R^4	Y
(3)-41	(IIIc)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-42	(IIIc)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-43	(IIIc)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-44	(IIIc)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-45	(IIIc)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-46	(IIIc)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-47	(IIIc)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-48	(IIIc)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-49	(IIIc)	(2m)	(3g)	(4i)*
(3)-50	(IIIc)	(2n)	(3h)	(4j)*
(3)-51	(IIIc)	(2t)	(3o)	(4bb)*
(3)-52	(IIIc)	(2c)	(3p)	(4cc)*
(3)-53	(IIIc)	(2d)	(3r)	(4x)
(3)-54	(IIIc)	(2m)	(3t)	(4z)*
(3)-55	(IIId)	(2a)	(3b)	(4a)*
(3)-56	(IIId)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-57	(IIId)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-58	(IIId)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-59	(IIId)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-60	(IIId)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-61	(IIId)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-62	(IIId)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-63	(IIId)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-64	(IIId)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-65	(IIId)	(2t)	(3g)	(4bb)*

	(III)	R^3	R^4	Y
(3)-66	(IIId)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-67	(IIId)	(2m)	(3g)	(4i)*
(3)-68	(IIId)	(2n)	(3h)	(4j)*
(3)-69	(IIId)	(2t)	(3o)	(4u)*
(3)-70	(IIId)	(2d)	(3p)	(4x)
(3)-71	(IIId)	(2m)	(3r)	(4z)*
(3)-72	(IIId)	(2n)	(3t)	(4i)*
(3)-73	(IIIe)	(2t)	(3b)	(4j)*
(3)-74	(IIIe)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-75	(IIIe)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-76	(IIIe)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-77	(IIIe)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-78	(IIIe)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-79	(IIIe)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-80	(IIIe)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-81	(IIIe)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-82	(IIIe)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-83	(IIIe)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-84	(IIIe)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-85	(IIIe)	(2c)	(3g)	(4i)*
(3)-86	(IIIe)	(2d)	(3h)	(4j)*
(3)-87	(IIIe)	(2m)	(3o)	(4x)
(3)-88	(IIIe)	(2m)	(3p)	(4z)*
(3)-89	(IIIe)	(2n)	(3r)	(4i)*
(3)-90	(IIIe)	(2t)	(3t)	(4j)*

	(III)	R^3	R^4	Y
(3)-91	(IIIf)	(2a)	(3b)	(4a)*
(3)-92	(IIIf)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-93	(IIIf)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-94	(IIIf)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-95	(IIIf)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-96	(IIIf)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-97	(IIIf)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-98	(IIIf)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-99	(IIIf)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-100	(IIIf)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-101	(IIIf)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-102	(IIIf)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-103	(IIIf)	(2m)	(3o)	(4bb)*
(3)-104	(IIIf)	(2n)	(3p)	(4cc)*
(3)-105	(IIIf)	(2t)	(3r)	(4u)*
(3)-106	(IIIf)	(2d)	(3t)	(4x)
(3)-107	(IIIf)	(2m)	(3h)	(4z)*
(3)-108	(IIIf)	(2m)	(3o)	(4i)*
(3)-109	(IIIg)	(2n)	(3b)	(4j)*
(3)-110	(IIIg)	(2t)	(3c)	(4c)*
(3)-111	(IIIg)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-112	(IIIg)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-113	(IIIg)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-114	(IIIg)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-115	(IIIg)	(2m)	(3r)	(4x)

	(III)	R^3	R^4	Y
(3)-116	(IIIg)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-117	(IIIg)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-118	(IIIg)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-119	(IIIg)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-120	(IIIg)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-121	(IIIg)	(2m)	(3b)	(4bb)*
(3)-122	(IIIg)	(2n)	(3b)	(4cc)*
(3)-123	(IIIg)	(2t)	(3o)	(4j)*
(3)-124	(IIIg)	(2d)	(3p)	(4u)*
(3)-125	(IIIg)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-126	(IIIg)	(2n)	(3t)	(4z)*
(3)-127	(IIIh)	(2t)	(3b)	(4a)*
(3)-128	(IIIh)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-129	(IIIh)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-130	(IIIh)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-131	(IIIh)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-132	(IIIh)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-133	(IIIh)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-134	(IIIh)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-135	(IIIh)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-136	(IIIh)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-137	(IIIh)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-138	(IIIh)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-139	(IIIh)	(2m)	(3b)	(4bb)*
(3)-140	(IIIh)	(2n)	(3o)	(4cc)*

	(III)	R^3	R^4	Y
(3)-141	(IIIh)	(2t)	(3p)	(4x)
(3)-142	(IIIh)	(2d)	(3r)	(4z)*
(3)-143	(IIIh)	(2m)	(3t)	(4i)*
(3)-144	(IIIh)	(2m)	(3b)	(4j)*
(3)-145	(IIIi)	(2n)	(3b)	(4a)*
(3)-146	(IIIi)	(2t)	(3c)	(4c)*
(3)-147	(IIIi)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-148	(IIIi)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-149	(IIIi)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-150	(IIIi)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-151	(IIIi)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-152	(IIIi)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-153	(IIIi)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-154	(IIIi)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-155	(IIIi)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-156	(IIIi)	(2m)	(3h)	(4cc)*
(3)-157	(IIIi)	(2n)	(3b)	(4bb)*
(3)-158	(IIIi)	(2t)	(3o)	(4cc)*
(3)-159	(IIIi)	(2d)	(3p)	(4j)*
(3)-160	(IIIi)	(2m)	(3r)	(4u)*
(3)-161	(IIIi)	(2m)	(3t)	(4x)
(3)-162	(IIIi)	(2n)	(3b)	(4z)*
(3)-163	(IIIj)	(2t)	(3b)	(4a)*
(3)-164	(IIIj)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-165	(IIIj)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-166	(IIIj)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-167	(IIIj)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-168	(IIIj)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-169	(IIIj)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-170	(IIIj)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-171	(IIIj)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-172	(IIIj)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-173	(IIIj)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-174	(IIIj)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-175	(IIIj)	(2m)	(3o)	(4bb)*
(3)-176	(IIIj)	(2n)	(3p)	(4cc)*
(3)-177	(IIIj)	(2t)	(3r)	(4i)*
(3)-178	(IIIj)	(2c)	(3t)	(4j)*
(3)-179	(IIIj)	(2d)	(3p)	(4u)*
(3)-180	(IIIj)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-181	(IIIk)	(2a)	(3t)	(4z)*
(3)-182	(IIIk)	(2c)	(3c)	(4c)*
(3)-183	(IIIk)	(2d)	(3g)	(4i)*
(3)-184	(IIIk)	(2f)	(3h)	(4j)*
(3)-185	(IIIk)	(2h)	(3o)	(4l)*
(3)-186	(IIIk)	(2k)	(3p)	(4u)*
(3)-187	(IIIk)	(2m)	(3r)	(4x)
(3)-188	(IIIk)	(2n)	(3t)	(4y)
(3)-189	(IIIk)	(2o)	(3u)	(4z)*
(3)-190	(IIIk)	(2p)	(3x)	(4aa)*
(3)-191	(IIIk)	(2t)	(3g)	(4bb)*
(3)-192	(IIIk)	(2d)	(3h)	(4cc)*
(3)-193	(IIIk)	(2c)	(3b)	(4bb)*
(3)-194	(IIIk)	(2m)	(3o)	(4cc)*
(3)-195	(IIIk)	(2n)	(3p)	(4j)*
(3)-196	(IIIk)	(2t)	(3r)	(4bb)*
(3)-197	(IIIk)	(2f)	(3o)	(4cc)*
(3)-198	(IIIk)	(2h)	(3p)	(4x)
(3)-199	(IIIk)	(2k)	(3r)	(4z)*
(3)-200	(IIIk)	(2m)	(3t)	(4bb)*

En otro aspecto, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según uno cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, o cualquier realización de la misma, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aunque no pretenden ceñirse a la teoría, los inventores conjeturan que los compuestos de las fórmulas estructurales (I)-(IIIk) son activadores directos de AMPK, activando así la ruta de la AMPK. En una realización, los presentes compuestos activan selectivamente una isoforma de AMPK. Por ejemplo, determinados compuestos activan selectivamente la isoforma $\alpha_2\beta_2\gamma_3$, tal como con una CE_{50} de dos veces, tres veces o incluso veinte veces menos que una CE_{50} para otra isoforma. Dicha selectividad puede conferir selectividad tisular, ya que diferentes isoformas de AMPK se expresan en diferentes tejidos. En particular las isoformas de subunidad α_2, β_2 y γ_3 en encuentran en el músculo esquelético. Por lo tanto, en ciertas realizaciones los presentes compuestos son activadores selectivos de AMPK en músculo esquelético.

La activación de la ruta de AMPK tiene el efecto de aumentar la captación de glucosa, disminuir la síntesis de glucógeno y aumentar la oxidación de ácidos grasos, reduciendo de ese modo la concentración de glucógeno, triglicéridos intracelulares y ácidos grasos y provocando un aumento de la sensibilidad a insulina. Dado que activan la ruta de AMPK, los compuestos de fórmulas estructurales (I)-(IIIk) también inhibirán los procesos inflamatorios que se producen durante las fases tempranas de la aterosclerosis. Por consiguiente, los compuestos de fórmulas estructurales (I)-(IIIk) pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes de tipo II y en el tratamiento y la prevención de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, obesidad y esteatosis hepática no alcohólica.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden ser para su uso en un método de activación de la ruta de AMPK. De acuerdo con este aspecto de la invención, un método para activar la ruta de AMPK en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también para su uso en un método de aumento de la oxidación de ácidos grasos en una célula. De acuerdo con este aspecto de la invención, un método de aumento de la oxidación de ácidos grasos en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente. La acetil Co-A carboxilasa (ACC) cataliza la formación de malonil Co-A, un potente inhibidor de la oxidación de ácidos grasos; la fosforilación de la ACC reduce en gran medida su actividad catalítica, reduciendo de ese modo la concentración de malonil Co-A y aumentando la tasa de oxidación de ácidos grasos. Debido a que los compuestos de la invención pueden aumentar la tasa de fosforilación de ACC, pueden reducir la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y, por lo tanto, aumentar su tasa global.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también para su uso en un método de disminución de la concentración de glucógeno en una célula. De acuerdo con este aspecto de la invención, un método de disminución de la concentración de glucógeno en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también para su uso en un método de aumento de la captación de glucosa en una célula. De acuerdo con este aspecto de la invención, un método de aumento de la captación de glucosa en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también para su uso en un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto. De acuerdo con este aspecto de la invención, un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en un método de aumento de la sensibilidad a insulina de un sujeto. De acuerdo con este aspecto, un método de aumento de la sensibilidad a insulina de un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también para su uso en un método para tratar diabetes de tipo II. De acuerdo con este aspecto de la invención, un método para tratar diabetes de tipo II en un sujeto que necesita tal tratamiento incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también para su uso en un método para tratar o prevenir aterosclerosis o enfermedad cardiovascular. De acuerdo con este aspecto de la invención, un método para tratar o prevenir aterosclerosis o enfermedad cardiovascular en un sujeto incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente.

En otro aspecto, los compuestos de la invención, como activadores de la ruta de AMPK, se pueden usar en un método que comprende modular la ruta de AMPK (in vitro o in vivo) poniendo en contacto una célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente, o administrar un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descrito anteriormente a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad suficiente para modular la actividad de AMPK y estudiar los efectos inducidos de ese modo. Tales métodos son útiles para estudiar la ruta de AMPK y su papel en mecanismos biológicos y estados patológicos tanto in vitro como in vivo.

En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados aquí afectan a las rutas de señalización de lípidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos regulan por incremento la actividad ceramidasa. La ceramida es un actor central en el metabolismo de los esfingolípidos, y es el precursor inmediato de las esfingomielinas y los glicoesfingolípidos, así como de los productos bioactivos esfingosina y esfingosina-1-fosfato. Además, la propia ceramida endógena media, al menos en parte, las acciones de diversos estímulos sobre la diferenciación celular, la apoptosis y la supresión del crecimiento. La ceramida es desacilada por ceramidasa para formar esfingosina, que a su vez es fosforilada a esfingosina-1-fosfato por la esfingosina cinasa.

Se ha demostrado que niveles elevados de ceramida inducen la apoptosis, la diferenciación y la senescencia celular. Además, niveles elevados de ceramida están relacionados con una variedad de enfermedades y trastornos, incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Batten, enfermedades inflamatorias intestinales, coagulación intravascular difusa, fiebre, catabolismo proteico y/o depleción lipídica, hepatoesplenomegalia asociada con enfermedades inflamatorias o metabólicas del hígado, endomiocarditis, activación de células endolíticas y leucocitos, trombosis capilar, meningoencefalitis debida a agentes infecciosos, complicaciones en el trasplante de órganos, artritis reumatoide y enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades autoinmunes, hipertiroidismo, daño por agentes de radiación/quimioterapia y síndrome de fatiga crónica.

La regulación por incremento de la función ceramidasa (y, por lo tanto, la reducción de la concentración de ceramida) puede usarse para tratar trastornos que implican una proliferación (crecimiento) celular deficiente o en los que la proliferación celular se desea de otro modo, por ejemplo, trastornos degenerativos, deficiencias de crecimiento, lesiones, traumatismos físicos y enfermedades en las que la ceramida se acumula dentro de las células, tal como la enfermedad de Fabry. Otros trastornos que pueden beneficiarse de la activación de ceramidasa incluyen trastornos neurodegenerativos tal como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica y trastornos del envejecimiento tal como disfunción inmunitaria, así como trastornos, tal como los enumerados anteriormente, relacionados con niveles elevados de ceramida.

Los compuestos, sales, *N*-óxidos, solvatos e hidratos aquí descritos pueden administrarse, por ejemplo, a un huésped mamífero para retardar respuestas celulares asociadas con la activación de la ruta de transducción de señales mediada por ceramida. Los compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, para proporcionar protección contra la senescencia o apoptosis celular, tal como la que se produce como resultado de traumatismos (por ejemplo, dermatitis por radiación) y envejecimiento (por ejemplo, de la piel u otros órganos).

Los siguientes párrafos describen métodos (incluyendo métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia). Debe apreciarse que métodos de tratamiento excluidos de la patentabilidad en virtud del artículo 53(c) del CPE se describen únicamente por referencia y no se reivindican. Por lo tanto, se describe también aquí un método para regular por incremento la función ceramidasa en una célula (*in vivo* o *in vitro*), incluyendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de un compuesto descrito anteriormente.

Se describe también aquí un método para disminuir la concentración de ceramida en una célula (*in vivo* o *in vitro*) que incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de un compuesto descrito anteriormente.

Se describe también aquí un método para inhibir respuestas activadas por ceramida a estímulos en una célula (*in vivo* o *in vitro*) que incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición descrito anteriormente. Los estímulos pueden ser, por ejemplo, estímulos para la senescencia y/o apoptosis celular.

Se describe también aquí un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno en el que la proliferación celular es deficiente o deseada en un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición de un compuesto descrito anteriormente. Más arriba se han descrito varias enfermedades y trastornos aplicables.

Se describe también aquí un método para tratar una enfermedad o un trastorno relacionado con niveles elevados de ceramida en un sujeto, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como aquí se describe. Más arriba se han descrito varias enfermedades y trastornos aplicables. En ciertos casos, el sujeto tiene un nivel de ceramida superior a aproximadamente 50 pmol/10^6 células.

Además, puesto que algunos fármacos pueden inducir altos niveles de ceramida, los compuestos, sales, *N*-óxidos, solvatos e hidratos aquí descritos pueden ser útiles coadministrados con tales fármacos para mejorar al menos en parte este efecto. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como aquí se describe se puede administrar conjuntamente con un agente corticosteroide (por ejemplo, dexametasona), un agente antiinflamatorio (por ejemplo, indometacina), un agente antiviral (por ejemplo, interfereon), un agente inmunosupresor (por ejemplo, ciclosporina), un agente quimioterápico (por ejemplo, adriamicina), y agente inmunopotenciador (por ejemplo, una immunoglobulina o una vacuna), o un agente endocrinológico (por ejemplo, metimazol). Como apreciará el experto en la técnica, la coadministración contempla no sólo la administración al mismo tiempo, sino también la administración en momentos diferentes, pero con efectos farmacológicos que se solapan en el tiempo.

Se describe también aquí un método para reducir el efecto del envejecimiento en la piel de un sujeto, incluyendo el método poner en contacto la piel con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como aquí se describe.

Se describe también aquí un método para tratar o prevenir dermatitis por radiación en la piel de un sujeto, incluyendo el método poner en contacto la piel con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición como aquí se describe.

Los compuestos activadores de AMPK divulgados actualmente son útiles para aumentar la eficiencia metabólica, por ejemplo aumentando la capacidad oxidativa de las fibras, la resistencia y la carga de trabajo aeróbico. En particular, los presentes compuestos son útiles para tratar y regular trastornos de la función mitocondrial, incluyendo, sin limitación, intolerancia al ejercicio, síndrome de fatiga crónica, debilidad muscular, mioclonía, epilepsia mioclónica, tal como la asociada con el síndrome de fibras rojas rasgadas, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Leigh, síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS) y episodios similares a accidente cerebrovascular. Los compuestos divulgados también son útiles para tratar estados distróficos musculares, tal como las distrofias musculares de Duchenne y Becker y la ataxia de Friedreich.

Los compuestos activadores de AMPK divulgados actualmente también funcionan para reducir el estrés oxidativo y efectos secundarios de dicho estrés. Muchas enfermedades, incluyendo varias de las enumeradas anteriormente, tienen efectos secundarios provocados por daño debido a estrés oxidativo excesivo que puede tratarse usando los compuestos aquí divulgados. Por ejemplo, el daño por radicales libres se ha relacionado con trastornos neurológicos tal como la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) y enfermedad de Alzheimer. Otras enfermedades en las que se produce un daño excesivo por radicales libres incluyen en general afecciones hipóxicas y otros trastornos diversos. Más concretamente, tales trastornos incluyen isquemia, lesión por reperfusión isquémica (tal como lesión por reperfusión coronaria o cerebral), isquemia o infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (tal como accidente cerebrovascular tromboembólico o hemorrágico) que pueden conducir a isquemia en el cerebro, isquemia operatoria, hemorragia traumática (por ejemplo, un accidente cerebrovascular hipovolémico que puede conducir a hipoxia o anoxia en el SNC), lesión por reanimación, traumatismo medular, enfermedades inflamatorias, trastornos autoinmunitarios (tal como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico), síndrome de Down, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, angiopatía diabética (tal como enfermedad vascular periférica o degeneración retiniana), uveítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y el enfisema, asma, neoplasia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino y pancreatitis. El daño causado por radicales libres también está implicado en diversos trastornos relacionados con la edad, en particular afecciones oftálmicas tal como cataratas y degeneración macular relacionada con la edad.

En particular los presentes compuestos son útiles para tratar trastornos neurológicos asociados con una función mitocondrial reducida, estrés oxidativo o ambos. Por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia y enfermedad de Parkinson pueden tratarse usando los presentes compuestos activadores de AMPK.

La eficiencia metabólica se potencia mediante los compuestos activadores de AMPK divulgados. Así, los compuestos se pueden administrar a un sujeto para mejorar la eficiencia del ejercicio y el rendimiento atlético. Además, afecciones que incluyen, sin limitación, estados hipóxicos, angina de pecho, isquemia coronaria y daño orgánico secundario a la oclusión de vasos coronarios, claudicación intermitente, demencia multiinfarto, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mal de altura e insuficiencia cardiaca, incluyendo la insuficiencia cardiaca congestiva, pueden tratarse usando los compuestos divulgados.

Efectos y trastornos inflamatorios pueden tratarse usando los presentes compuestos. Por ejemplo, los presentes compuestos son particularmente útiles para tratar inflamación pulmonar, tal como aparece en asma, COPD y rechazo de trasplante. De forma análoga, los presentes compuestos son útiles en la reducción de la inflamación de órganos, particularmente inflamación asociada con macrófagos, tal como inflamación del riñón, hígado y otros órganos. La actividad antiinflamatoria de los compuestos divulgados actualmente se puede evaluar ya que es conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando la respuesta linfocitaria mixta in vitro.

En consecuencia, la divulgación también se refiere a un método para tratar o mejorar un trastorno o afección relacionada con estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, daño por radicales libres y/o ineficacia metabólica en un sujeto que lo necesite, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente.

Se describe también aquí un método para el tratamiento o la mejora de un trastorno de disfunción mitocondrial en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. En ciertos casos, el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en intolerancia al ejercicio, síndrome de fatiga crónica, debilidad muscular, mioclonía, epilepsia mioclónica, (tal como la asociada con el síndrome de fibras rojas rasgadas), síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Leigh, síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS) y episodios similares a accidente cerebrovascular.

Se describe también aquí un método de aumento de la eficacia metabólica en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. Tales métodos pueden usarse para aumentar la capacidad oxidativa de las fibras, resistencia, carga de trabajo aeróbico o cualquier combinación de las mismas. Estos métodos pueden usarse, por ejemplo, para mejorar la eficiencia del ejercicio, la resistencia al ejercicio y/o el rendimiento atlético de un sujeto.

Se describen también aquí métodos para imitar los efectos del ejercicio en un sujeto que lo necesita, incluyendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente.

Se describe también aquí un método para tratar o mejorar un trastorno en un sujeto que lo necesita, seleccionándose el trastorno entre el grupo que consiste en estados hipóxicos, angina de pecho, isquemia coronaria y daño orgánico secundario a la oclusión de vasos coronarios, claudicación intermitente, demencia multiinfarto, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mal de altura e insuficiencia cardiaca, incluida la insuficiencia cardiaca congestiva, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente.

Se describe también aquí es un método para el tratamiento de mejora de un estado distrófico muscular en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. En ciertos casos, el estado distrófico muscular es distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker o ataxia de Freidreich.

Se describe también aquí un método para aumentar la capacidad oxidativa de una fibra muscular, incluyendo el método poner en contacto la fibra muscular con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. La puesta en contacto puede realizarse in vitro o in vivo.

Se describe también aquí un método para reducir el estrés oxidativo en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente.

Se describe también aquí un método para reducir el daño por radicales libres en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente.

Se describe también aquí un método para tratar o mejorar un trastorno o afección en un sujeto que lo necesita, trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en trastornos neurológicos, afecciones hipóxicas, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, isquemia o infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, isquemia operatoria, hemorragia traumática, lesión por reanimación, traumatismo medular, enfermedades inflamatorias, trastornos autoinmunitarios, síndrome de Down, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, angiopatía diabética, uveítis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, neoplasia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, pancreatitis y trastornos relacionados con la edad, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. Ejemplos particulares de tales trastornos y afecciones se comentan anteriormente.

Se describe también aquí un método para tratar o mejorar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, estando asociado el trastorno neurológico con función mitocondrial reducida, estrés oxidativo o ambos, incluyendo el

método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. Ejemplos particulares de tales trastornos neurológicos se comentan anteriormente.

Se describe también aquí un método para reducir el estrés oxidativo en una célula, incluyendo el método poner en contacto la célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. La puesta en contacto puede realizarse in vitro o in vivo.

Se describe también aquí un método para reducir el daño por radicales libres en una célula, incluyendo el método poner en contacto la célula con un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. La puesta en contacto puede realizarse in vitro o in vivo.

Se describe también aquí un método para tratar un efecto o trastorno inflamatorio en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido (o solvato o hidrato del mismo) o composición farmacéutica descrito anteriormente. El efecto o trastorno inflamatorio puede ser inflamación pulmonar, tal como aparece en asma, EPOC y rechazo de trasplante. Como alternativa, el efecto o trastorno inflamatorio puede ser la inflamación de órganos, en particular la inflamación asociada a macrófagos, tal como inflamación de riñón, hígado y otros órganos.

Los compuestos activadores de AMPK divulgados actualmente actúan sobre aspectos particulares del metabolismo; por ejemplo, los presentes compuestos regulan negativamente la glucógeno sintasa y regulan positivamente la glucógeno fosforilasa. Por lo tanto, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos de almacenamiento de glucógeno, tal como enfermedad de Pompe. Los presentes compuestos también aumentan la autofagia, que está disminuida en la enfermedad de Pompe. Los presentes compuestos pueden usarse para tratar la enfermedad de Pompe solos o junto con una terapia de sustitución enzimática, tal como alglucosidasa alfa (comercializada con el nombre MYOZYME) o la terapia enzimática dirigida BMN-701 (IFG2-GAA). Los compuestos son útiles en el tratamiento de otros trastornos metabólicos raros, incluyendo la enfermedad de Fabry.

Se describe también aquí un método de aumento del flujo vascular en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de AMPK o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo (o un solvato o hidrato del mismo). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar un trastorno del flujo vascular en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de AMPK o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos (o un solvato o hidrato de los mismos). El trastorno del flujo vascular puede seleccionarse entre disfunción eréctil, enfermedad de Reynaud primaria o secundaria, enfermedad vascular periférica, angiopatía diabética y arteriopatía periférica. Como alternativa, el trastorno del flujo vascular se selecciona entre arteriosclerosis obliterante y enfermedad de Buerger, y esclerosis sistémica progresiva, eritematoso sistémico, síndrome de vibración, aneurisma y vasculitis. El experto en la técnica determinará una cantidad terapéuticamente eficaz para un paciente particular y un cáncer particular usando métodos habituales en la técnica.

Se describe también aquí un método de tratamiento de hipertensión arterial pulmonar en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de AMPK o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo (o un solvato o hidrato del mismo). La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad potencialmente mortal que implica disfunción endotelial, vasoconstricción en arterias pulmonares pequeñas, proliferación desregulada de ciertas células vasculares y señalización inflamatoria desregulada conduciendo a remodelación vascular, fibrosis pulmonar e hipertrofia ventricular derecha. Los compuestos divulgados actualmente tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y ejercen efectos beneficiosos sobre la disfunción endotelial, además de inhibir la proliferación excesiva de ciertas células. La hipertensión arterial pulmonar se describe en S.L. Archer et al., Circulation, vol. 121, 2045-66 (2010). El experto en la técnica determinará una cantidad terapéuticamente eficaz para un paciente particular y un estado hipertensivo arterial pulmonar particular usando métodos habituales en la técnica.

Se describe también aquí un método de tratamiento de vasculitis o úlceras venosas en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de AMPK o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo (o un solvato o hidrato del mismo). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar una vasculitis en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de AMPK o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido de los mismos (o un solvato o hidrato de los mismos). Se describe también aquí es un método para tratar úlceras venosas en un sujeto que lo necesita, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activador de AMPK o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo (o un solvato o hidrato del mismo). El experto en la técnica determinará una cantidad terapéuticamente eficaz para un paciente particular y un trastorno particular que se va a tratar usando métodos habituales en la técnica.

Los métodos descritos aquí pueden ser útiles con una gran diversidad de sujetos. Por ejemplo, en determinados

casos, el sujeto padece estrés oxidativo. En otros casos, el sujeto no padece estrés oxidativo. De forma análoga, en determinados casos, el sujeto padece diabetes o hiperglicemia. En otros casos, el sujeto no padece diabetes o hiperglicemia.

Definiciones

Los términos utilizados aquí pueden ir precedidos y/o seguidos de un guion simple, "-" o un guion doble, "=", para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente mencionado y su resto parental; un guion simple indica un enlace sencillo y un guion doble indica un enlace doble o un par de enlaces sencillos en el caso de un sustituyente espiro. En ausencia de un guion simple o doble, se entiende que se forma un enlace simple entre el sustituyente y su resto parental; además, se pretende que los sustituyentes se lean "de izquierda a derecha" a menos que un guion indique lo contrario. Por ejemplo, arilalquilo, arilalquilo- y -alquilarilo indican la misma funcionalidad.

Por simplicidad, los restos químicos se definen y se denominan en todo el conjunto principalmente como restos químicos univalentes (*p. ej.*, alquilo, arilo, etc.). No obstante, dichos términos también se utilizan para expresar los restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, mientras que un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente *(p. ej.* CH_3-CH_2-), en algunas circunstancias un resto de enlace bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (*p. ej.*,-CH2-CH2-), que es equivalente al término "alquileno". (De manera similar, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indica como "arilo", los expertos en la técnica entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (*es decir,* 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). Los nitrógenos en los compuestos descritos en la presente pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un N-óxido o una sal de amonio tetrasustituida. En ocasiones, un resto puede definirse, por ejemplo, como $(A)_a$-B-, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0, el resto es B-, y cuando a es 1, el resto es A-B-.

Como se usa aquí, el término "alquilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo de un número designado de átomos de carbono, tales como 1 a 6 carbonos (es decir, incluido 1 y 6), 1 a 6 carbonos, 1 a 3 carbonos, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6. El término "alquilo C_m-C_n" significa un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono (es decir, inclusive de m y n). El término "alquilo C_m-C_n" significa un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El alquilo y los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, y dependiendo del contexto, pueden ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquileno). En el caso de un alquilo o grupo alquilo que tiene cero átomos de carbono (es decir, "alquilo Co"), el grupo es simplemente un enlace covalente simple si es un radical divalente, o es un átomo de hidrógeno si es un radical monovalente. Por ejemplo, el resto "-(alquil C_0-C_6)-Ar" significa la conexión de un arilo opcionalmente sustituido a través de un enlace sencillo o un puente de alquileno que tiene de 1 a 6 carbonos. Ejemplos de "alquilo" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, 3-hexenilo y propargilo. Si no se especifica el número de átomos de carbono, el "alquilo" o resto "alquilo" sujeto tiene de 1 a 6 carbonos.

El término "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br e I. Un término más específico, por ejemplo, "fluoroalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de "fluoroalquilo" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hexafluoroisopropilo, y similares. En determinadas realizaciones de los compuestos descritos aquí, cada haloalquilo es un fluoroalquilo.

El término "arilo" o "Ar" representa un sistema de anillo aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente condensado con otros anillos de hidrocarburos aromáticos o anillos de hidrocarburos no aromáticos. "Arilo" incluye sistemas de anillo que tienen múltiples anillos condensados, en los que al menos uno es carbocíclico y aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[a]cicloheptenilo. En ciertos ejemplos, los grupos arilo incluyen aquellos que tienen un primer anillo aromático carbocíclico condensado con un heterociclo aromático o alifático, por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo. Los grupos arilo aquí no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se indique lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos, tal como se describe a continuación.

El término "heteroarilo" o "Het" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. Más comúnmente, los grupos heteroarilo tendrán 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. El heteroarilo puede estar condensado con uno o más anillos no aromáticos, por ejemplo, anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo, en los que los anillos cicloalquilo (Cak) y heterocicloalquilo (Hca) se describen aquí. En una realización de los presentes compuestos, el grupo heteroarilo está enlazado al resto de la estructura a través de un átomo en un anillo aromático del grupo heteroarilo. En otra realización, el grupo heteroarilo está enlazado al resto de la estructura a través de un átomo de anillo no aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo,

isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranoílo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranoílo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzoisoxazinilo, benzoisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-*N*-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil *N*-óxido, pirimidinil *N*-óxido, piridazinil *N*-óxido, pirazinil *N*-óxido, quinolinil *N*-óxido, indolil *N*-óxido, indolinil *N*-óxido, isoquinolil *N*-óxido, quinazolinil *N*-óxido, quinoxalinil *N*-óxido, ftalazinil *N*-óxido, imidazolil *N*-óxido, isoxazolil *N*-óxido, oxazolil *N*-óxido, tiazolil *N*-óxido, indolizinil *N*-óxido, indazolil *N*-óxido, benzotiazolil *N*-óxido, benzimidazolil *N*-óxido, pirrolil *N*-óxido, oxadiazolil *N*-óxido, tiadiazolil *N*-óxido, triazolil *N*-óxido, tetrazolil *N*-óxido, benzotiopiranil S-óxido, benzotiopiranil S,S-dióxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En ciertas realizaciones, cada heteroarilo se selecciona entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, piridinil-*N*-óxido, pirrolil *N*-óxido, pirimidinil *N*-óxido, piridazinil *N*-óxido, pirazinil *N*-óxido, imidazolil *N*-óxido, isoxazolil *N*-óxido, oxazolil *N*-óxido, tiazolil *N*-óxido, pirrolil *N*-óxido, oxadiazolil *N*-óxido, tiadiazolil *N*-óxido, triazolil *N*-óxido, y tetrazolil *N*-óxido. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo aquí no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden, a menos que se indique lo contrario, estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos, tal como se describe a continuación.

El término "heterocicloalquilo" o "Hca" se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona preferiblemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heteroátomo está en un anillo no aromático. El heterocicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. El heterocicloalquilo puede estar saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalquenilo). El heterocicloalquilo incluye grupos monocíclicos de tres a ocho átomos de anillo, así como sistemas de anillo bicíclicos y policíclicos, incluyendo sistemas con puentes y condensados, en los que cada anillo incluye de tres a ocho átomos de anillo. El anillo heterocicloalquilo está opcionalmente condensado con otros anillos heterocicloalquilo y/o anillos hidrocarbonados no aromáticos y/o anillos fenilo. En determinadas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. En otras realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en un solo anillo. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, azabiciclo[2.2.2]octilo (en cada caso también "quinuclidinilo" o un derivado de quinuclidina), azabiciclo[3.2.1]octilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, imidazolidonilo, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo y S-óxido de homotiomorfolinilo. Los grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, γ-butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranilo sustituido con oxo), γ-butirolactamilo (es decir, una pirrolidina sustituida con oxo), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazinonilo. Los grupos heterocicloalquilo de la presente invención no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", a menos que se indique lo contrario, pueden estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, tal como se describe a continuación.

El término "cicloalquilo" o "Cak" se refiere a un anillo o sistema de anillo carbocíclico no aromático, que puede estar saturado (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un cicloalquenilo). El anillo de cicloalquilo se condensa opcionalmente o se une de otro modo (por ejemplo, sistemas puenteados) a otros anillos de cicloalquilo. Ciertos ejemplos de grupos cicloalquilo presentes en los compuestos descritos tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo, tal como tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo tienen 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en un único anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, tetrahidronaftilo, y biciclo[2.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo de la presente invención no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos.

El término "sistema de anillo" abarca monociclos, así como policiclos condensados y/o con puentes.

El término "oxa" significa un radical de oxígeno divalente en una cadena, a veces designado como -O-.

El término "oxo" significa un oxígeno doblemente enlazado, algunas veces designado como =O o, por ejemplo, al describir un carbonilo, "C(O)" puede usarse para mostrar un carbono oxo sustituido.

La expresión "grupo sustractor de electrones" significa un grupo que sustrae densidad electrónica de la estructura a la que está unido de lo que lo haría un átomo de hidrógeno unido de manera similar. Por ejemplo, los grupos extractores de electrones se pueden seleccionar del grupo que consiste en halo (*p. ej.,* flúor, cloro, bromo, e yodo), ciano, -(fluoroalquilo C_1-C_4), -O-(fluoroalquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_0-C_4), -C(O)O-(alquilo C_0-C_4), -C(O)N(alquil C_0-C_4)(alquilo C_0-C_4), -S(O)$_2$O-(alquilo C_0-C_4), NO_2 y -C(O)-Hca en el que el Hca incluye un átomo de nitrógeno al que está unido -C(O)-, en el que ningún alquilo, fluoroalquilo o heterocicloalquilo está sustituido con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

El término "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado son cada uno, independientemente entre sí, reemplazados por los mismos o diferentes grupos sustituyentes como se define a continuación, a menos que se especifique de otra manera.

Los grupos sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se especifique lo contrario, -R^{60}, halo, -O^-M^+, =O, -OR^{70}, -SR^{70}, -S^-M^+, =S, -$NR^{80}R^{80}$, =NR^{70}, =N-OR^{70}, trihalometilo, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -SO_2R^{70}, -$SO_2O^-M^+$, -SO_2OR^{70}, -OSO_2R^{70}, -$OSO_2O^-M^+$, -OSO_2OR^{70}, -P(O)$(O^-)_2(M^+)_2$, -P(O)$(OR^{70})O^-M^+$, -P(O)$(OR^{70})_2$, -C(O)R^{70}, -C(S)R^{70}, -C$(NR^{70})R^{70}$, -C(O)O^-M^+, -C(O)OR^{70}, -C(S)OR^{70}, -C(O)$NR^{80}R^{80}$, -C$(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, -OC(O)R^{70}, -OC(S)R^{70}, -OC(O)O^-M^+, -OC(O)OR^{70}, -OC(S)OR^{70}, -NR^{70}C(O)R^{70}, -NR^{70}C(S)R^{70}, -$NR^{70}CO_2^-M^+$, -$NR^{70}CO_2R^{70}$, -NR^{70}C(S)OR^{70}, -NR^{70}C(O)$NR^{80}R^{80}$, -NR^{70}C$(NR^{70})R^{70}$ y -NR^{70}C$(NR^{70})NR^{80}R^{80}$. Cada R^{60} se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, -O^-M^+, =O, -OR^{71}, -SR^{71}, -S^-M^+, =S, -$NR^{81}R^{81}$, =NR^{71}, =N-OR^{71}, trihalometilo, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -SO_2R^{71}, -$SO_2O^-M^+$, -SO_2OR^{71}, -OSO_2R^{71}, -$OSO_2O^-M^+$, -OSO_2OR^{71}, -P(O)$(O^-)_2(M^+)_2$, -P(O)$(OR^{71})O^-M^+$, -P(O)$(OR^{71})_2$, -C(O)R^{71}, -C(S)R^{71}, -C$(NR^{71})R^{71}$, -C(O)O^-M^+, -C(O)OR^{71}, -C(S)OR^{71}, -C(O)$NR^{81}R^{81}$, -C$(NR^{71})NR^{81}R^{81}$, -OC(O)R^{71}, -OC(S)R^{71}, -OC(O)O^-M^+, -OC(O)OR^{71}, -OC(S)OR^{71}, -NR^{71}C(O)R^{71}, -NR^{71}C(S)R^{71}, -$NR^{71}CO_2^-M^+$, -$NR^{71}CO_2R^{71}$, -NR^{71}C(S)OR^{71}, -NR^{71}C(O)$NR^{81}R^{81}$, -NR^{71}C$(NR^{71})R^{71}$ y -NR^{71}C$(NR^{71})NR^{81}R^{81}$. Cada R^{70} es independientemente hidrógeno o R^{60}; cada R^{80} es independientemente R^{70} o como alternativa, dos $R^{80'}$, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener -H o sustitución de alquilo C_1-C_3; y cada M^+ es un contraión con una sola carga positiva neta. Cada R^{71} es independientemente hidrógeno o R^{61}, en el que R^{61} es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, -O^-M^+, =O, -OR^{72}, -SR^{72}, -S^-M^+, =S, -$NR^{82}R^{82}$, =NR^{72}, =N-OR^{72}, trihalometilo, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -SO_2R^{71}, -$SO_2O^-M^+$, -SO_2OR^{72}, -OSO_2R^{72}, -$OSO_2O^-M^+$, -OSO_2OR^{72}, -P(O)$(O^-)_2(M^+)_2$, -P(O)$(OR^{72})O^-M^+$, -P(O)$(OR^{72})_2$, -C(O)R^{72}, -C(S)R^{72}, -C$(NR^{72})R^{72}$, -C(O)O^-M^+, -C(O)OR^{72}, -C(S)OR^{72}, -C(O)$NR^{82}R^{82}$, -C$(NR^{72})NR^{82}R^{82}$, -OC(O)R^{72}, -OC(S)R^{72}, -OC(O)O^-M^+, -OC(O)OR^{72}, -OC(S)OR^{72}, -NR^{72}C(O)R^{72}, -NR^{72}C(S)R^{72}, -$NR^{72}CO_2^-M^+$, -NR7$^2CO_2R^{72}$, -NR^{72}C(S)OR^{72}, -NR^{72}C(O)$NR^{82}R^{82}$, -NR^{72}C$(NR^{72})R^{72}$ y -NR^{72}C$(NR^{72})NR^{82}R^{82}$; y cada R^{81} es independientemente R^{71}, o alternativamente, dos R^{81}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener -H o sustitución de alquilo C_1-C_3. Cada R^{72} es independientemente hidrógeno, (alquil C_1-C_6) o (fluoroalquilo C_1-C_6); cada R^{82} es independientemente R^{72} o como alternativa, dos R^{82}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente 1, 2, 3 o 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener -H o sustitución de alquilo C_1-C_3. Cada M^+ puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K^+, Na^+, Li^+; un ion amonio, tal como $^+N(R^{60})_4$; o un ion alcalino-térreo, tal como $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, o $[Ba^{2+}]_{0,5}$, ("el subíndice 0,5 significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para tales iones alcalino-térreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto descrito actualmente, y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos moléculas ionizadas descritas actualmente pueden servir como contraiones para tales iones alcalino-térreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como contraión para tales iones alcalino-térreos divalentes). Como ejemplos específicos, -$NR^{80}R^{80}$ está destinado a incluir -NH_2, -NH-alquilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo y *N*-morfolinilo.

Los grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos alqueno, alquino, arilo, y heteroarilo "sustituidos" son, a menos que se especifique lo contrario, -R^{60}, halo, -O^-M^+, -OR^{70}, -SR^{70}, -S^-M^+, -$NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, -N_3, -SO_2R^{70}, -$SO_3^-M^+$, -SO_3R^{70}, -OSO_2R^{70}, -$OSO_3^-M^+$, -OSO_3R^{70}, -$PO_3^{-2}(M^+)_2$, -P(O)$(OR^{70})O^-M^+$, -P(O)$(OR^{70})_2$, -C(O)R^{70}, -C(S)R^{70}, -C$(NR^{70})R^{70}$, -$CO_2^-M^+$, -CO_2R^{70}, -C(S)OR^{70}, -C(O)$NR^{80}R^{80}$, -C$(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, -OC(O)R^{70}, -OC(S)R^{70}, -$OCO_2^-M^+$, -OCO_2R^{70}, -OC(S)OR^{70}, -NR^{70}C(O)R^{70}, -NR^{70}C(S)R^{70}, -$NR^{70}CO_2^-M^+$, -$NR^{70}CO_2R^{70}$, -NR^{70}C(S)OR^{70}, -NR^{70}C(O)$NR^{80}R^{80}$, -NR^{70}C$(NR^{70})R^{70}$ y -NR^{70}C$(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, en los que R^{60}, R^{70}, R^{80} y M^+ son como se definieron previamente.

Grupos sustituyentes para hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y heterocicloalquilo

"substituidos" son, a menos que se indique otra cosa, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^-M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^-M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)-R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, donde R^{60}, R^{70}, R^{80} y M^+ son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de los compuestos descritos aquí, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes en los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo "sustituidos" son -halo, -OH, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(haloalquilo C_1-C_4), -N(alquil C_0-C_4)(alquilo C_0-C_4), -SH, $-S(O)_{0-2}$-(alquilo C_1-C_4), -(alquilo C_1-C_4), -(haloalquilo C_1-C_4), -C(O)-(alquilo C_0-C_4), -C(O)N(alquil C_0-C_4)(alquilo C_0-C_4), -N(alquil C_0-C_4)C(O)(alquilo C_0-C_4)(alquilo C_0-C_4), -C(O)O-(alquilo C_0-C_4), -OC(O)-(alquilo C_0-C_4), $S(O)_2$-O(alquilo C_0-C_4), y $-NO_2$, en los que ningún alquilo está sustituido adicionalmente.

Los compuestos descritos aquí también se pueden proporcionar como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Si el compuesto es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido de al menos uno de los siguientes ácidos: ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido α-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propanoico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (d, l o dl), ácido tósico (ácido toluenosulfónico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido acético, ácido adípico, ácido carbónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido múcico), ácido D-glucurónico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido isetiónico (ácido etanol-sulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido piválico, ácido tereftálico, ácido tiociánico, ácido cólico, n-dodecil sulfato, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido oleico, ácido undecilénico, ácido ascórbico, ácido (+)-canfórico, ácido d-canfosulfónico, ácido dicloroacético, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-piroglutámico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico, y/o ácido 4-acetamidobenzoico.

Los compuestos descritos aquí se pueden proporcionar en forma de profármaco. "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que sufre una transformación en las condiciones de uso, tal como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen típicamente enmascarando un grupo funcional en el fármaco que se cree que es en parte necesario para la actividad con un progrupo (definido a continuación) para formar un prorresto que sufre una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional, y por tanto el fármaco activo. La escisión del prorresto puede proceder de forma espontánea, tal como por medio de una reacción de hidrólisis, o puede ser catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por luz, por ácido, o por un cambio o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede suministrarse exógenamente. Una amplia variedad de progrupos, así como los prorrestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un prorresto de sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino puede enmascararse como un prorresto de amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo, o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un prorresto de éster (incluyendo los ésteres de sililo y los tioésteres), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Los ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorrestos respectivos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos descritos aquí también se pueden proporcionar como *N*-óxidos.

Los compuestos, sales, profármacos y *N*-óxidos descritos aquí se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de solvato o hidrato.

Un experto en la técnica de la química médica también apreciará que las estructuras descritas están destinadas a incluir formas enriquecidas isotópicamente de los presentes compuestos. Como se usa aquí, "isótopos" incluye aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como saben los expertos en la técnica, ciertos átomos, tal como hidrógeno, se encuentran en diferentes formas isotópicas. Por ejemplo, el hidrógeno incluye tres formas isotópicas, protio, deuterio y tritio. Como resultará evidente para los expertos en la técnica tras la consideración de los presentes compuestos, ciertos compuestos pueden enriquecerse en una

posición dada con un isótopo particular del átomo en esa posición. Por ejemplo, los compuestos que tienen un átomo de flúor pueden sintetizarse en una forma enriquecida en el isótopo de flúor radiactivo ^{18}F. De manera similar, los compuestos pueden enriquecerse en los isótopos pesados de hidrógeno: deuterio y tritio; y de manera similar se pueden enriquecer en un isótopo radiactivo de carbono, tal como ^{13}C. Dichos compuestos de variantes isotópicas se someten a diferentes vías metabólicas, y pueden ser útiles, por ejemplo, en el estudio de la vía de ubiquitinación y su papel en la enfermedad.

Como se usa aquí, el término "célula" se refiere a una célula que está *in vitro,* ex vivo o *in vivo.* En algunas realizaciones, una célula ex vivo puede ser parte de una muestra de tejido extraída de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

Como se usa aquí, la expresión "poner en contacto" se refiere a reunir los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una enzima con un compuesto incluye la administración de un compuesto descrito aquí a un individuo o paciente, tal como un ser humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima.

Como se usa aquí, los términos "individuo", "paciente", o "sujeto" se usan indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente seres humanos.

Como se usa aquí, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo, o ser humano por un investigador, veterinario, médico, u otro clínico.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto o ser susceptible de otra manera a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;
(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; o
(3) mejorar la enfermedad (incluyendo un síntoma de la misma); por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir,* revertir la patología y/o sintomatología), tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Como se usa aquí, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) mejorar el estado de enfermedad, afección o trastorno al que se hace referencia (o un síntoma del mismo), tal como, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (por ejemplo, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología), tal como disminuir la gravedad de la enfermedad o síntoma de la misma.

Como se usa aquí, los términos "activar" y "activación" están destinados a representar el efecto biológico de aumentar la actividad (*es decir,* fosforilación de sustratos aguas abajo) de AMPK completamente fosforilada o aumentar la fosforilación de AMPK. Un "activador" es un compuesto capaz de conseguir este efecto biológico.

Como se usa aquí, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere tanto a sales de adición como a solvatos de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanoico tal como acético, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ en el que n es 0-4, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio, y similares. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Los compuestos de fórmulas estructurales (I) - (III) pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización, o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se usa aquí, incluye técnicas de inyección o infusión percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal, y similares.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas usando los compuestos descritos actualmente. Por ejemplo, en una realización, una composición farmacéutica incluye un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto como se describió anteriormente con referencia a las fórmulas estructurales (I) - (III).

En las composiciones farmacéuticas descritas aquí, uno o más compuestos de fórmulas estructurales (I) - (III) pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmulas estructurales (I) - (III) pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, jarabes, o elixires.

Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico, o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los comprimidos pueden no estar revestidos, o pueden revestirse mediante técnicas conocidas. En algunos casos, tales recubrimientos pueden prepararse mediante técnicas adecuadas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de pastillas.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y aromatizantes para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes o agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes, y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

En algunas realizaciones, el vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable no es agua. En otras realizaciones, el agua comprende menos de 50 % de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden menos de 50 % de agua tienen al menos 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o 5 % de agua. En otras realizaciones, el contenido de agua está presente en la composición en cantidades en trazas.

En algunas realizaciones, el vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable no es alcohol. En otras realizaciones, el alcohol comprende menos de 50 % de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden menos de 50 % de alcohol tienen al menos 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o 5 % de alcohol. En otras realizaciones, el contenido de alcohol está presente en la composición en una cantidad en trazas.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa, o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener agentes demulcentes, conservantes, aromatizantes, y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la disolución de Ringer, y la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmulas estructurales (I) - (III) también se pueden administrar en forma de supositorios, por ejemplo para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de fórmula estructural (I) - (III) también se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración utilizados, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. De manera ventajosa, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes, y agentes amortiguadores.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis, y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración escogida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito aquí. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras, y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de un compuesto descrito aquí.

Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando el último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando así como del juicio del médico que lo atiende, dependiendo de factores tales como la gravedad de la

enfermedad, la edad, el peso, y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden filtrar de forma estéril. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9, y lo más preferible entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto descrito aquí en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen la dosis, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad), y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí se pueden proporcionar en una disolución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

Los compuestos descritos aquí también se pueden formular en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, y similares.

EJEMPLOS

Metodologías sintéticas generales

Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas de síntesis química comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos descritos (véase, por ejemplo, Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

Los compuestos como se describen aquí pueden purificarse mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como HPLC, cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía en columna ultrarrápida, y cromatografía de intercambio iónico. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo las fases normal e inversa, así como las resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos descritos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice y/o en alúmina. Véase, por ejemplo, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos diana, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosauren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos descritos aquí se pueden preparar usando procedimientos familiares para el experto en la técnica y como se describe aquí. Por ejemplo, los compuestos de fórmula estructural (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 1-3 o esquemas sintéticos análogos.

Un experto en la técnica puede adaptar las secuencias de reacción de los Esquemas 1-3 para que se ajusten a la molécula diana deseada. Por supuesto, en determinadas situaciones, un experto en la técnica utilizará diferentes reactivos para afectar una o más de las etapas individuales o para utilizar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Además, un experto en la técnica reconocería que los compuestos de fórmulas estructurales (I) - (III)

se pueden sintetizar usando rutas diferentes en total.

Los compuestos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas divulgadas actualmente incluyen compuestos de la Tabla 1 anterior. Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con los esquemas generales descritos anteriormente, por ejemplo usando un procedimiento similar al descrito a continuación en los Ejemplos.

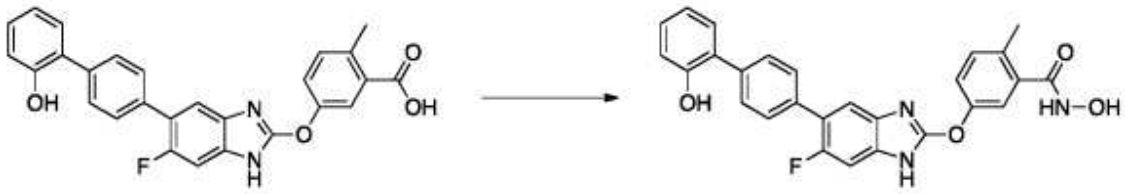
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones, y no pretenden limitar el alcance de los compuestos descritos en la presente.

EJEMPLOS

Los compuestos marcados con * se incluyen solamente con fines de referencia.

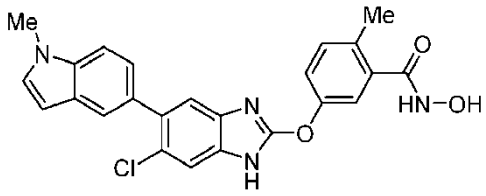
Ejemplo 1: Síntesis y caracterización

Esquema 1: Procedimiento General para la Formación de Ácidos Hidroxámicos a partir del Ácido Carboxílico Correspondiente



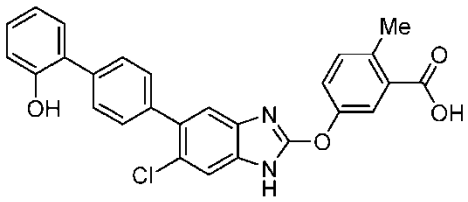
A una solución del ácido benzoico (0,013 g, 0,028 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilformamida (0,5 ml) se añadió tetrahidropiranilhidroxilamina (0,005 g, 0,041 mmol, 1,5 equiv.). Se añadió trietilamina (0,008 ml, 0,055 mmol, 2,0 equiv.) seguido de HATU (0,016 g, 0,041 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (35 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (35 ml), agua (35 ml) y salmuera (35 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se disolvió en metanol (0,5 ml) y se añadió ácido toluenosulfónico monohidrato (0,008 g, 0,041 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadir salmuera (15 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 20 ml), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 0→10 % MeOH-CH_2Cl_2) dio el ácido hidroxámico en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 1*: 5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-N-hidroxi-2-metilbenzamida.



^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,55 (1H, d, J 1,5 Hz, 1 x ArH), 7,47 (1H, s, 1 x ArH), 7,41-7,33 (5H, m, 5 x ArH), 7,21 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, 1 x ArH), 7,18 (1H, d, J 3,0 Hz, indolH-2 o H-3), 6,45 (1H, dd, J 3,0, 1,0 Hz, indolH-2 o H-3), 3,84 (3H, s, NCH_3), 2,44 (3H, s, $ArCH_3$); *m/z:* 450, 448 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 448,1229, $C_{24}H_{19}ClN_4O_3$ requiere $[M+H]^+$ 448,1218).

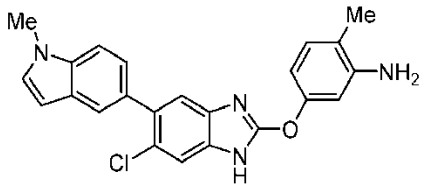
Compuesto 3*: 5-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-N-hidroxi-2-metilbenzamida.



^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,63 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_4fenol), 7,50 (1H, s, BzimidazolH-4 o H-7), 7,45 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_4fenol), 7,41-7,30 (5H, m, BzimidazolH-4 o H-7, 4 x ArH), 7,16 (1H, td, J 7,5, 1,5 Hz, PhOH H-4 o H-5),

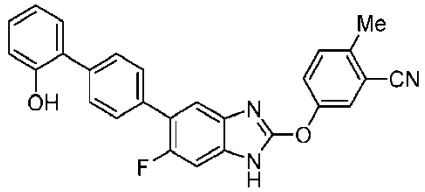
6,91 (2H, m, 2 x ArH), 2,45 (3H, s, $C_6H_3C\underline{H}_3$); *m/z:* 489, 487 $[M+H]^+$.

Compuesto 9*: 5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilanilina.



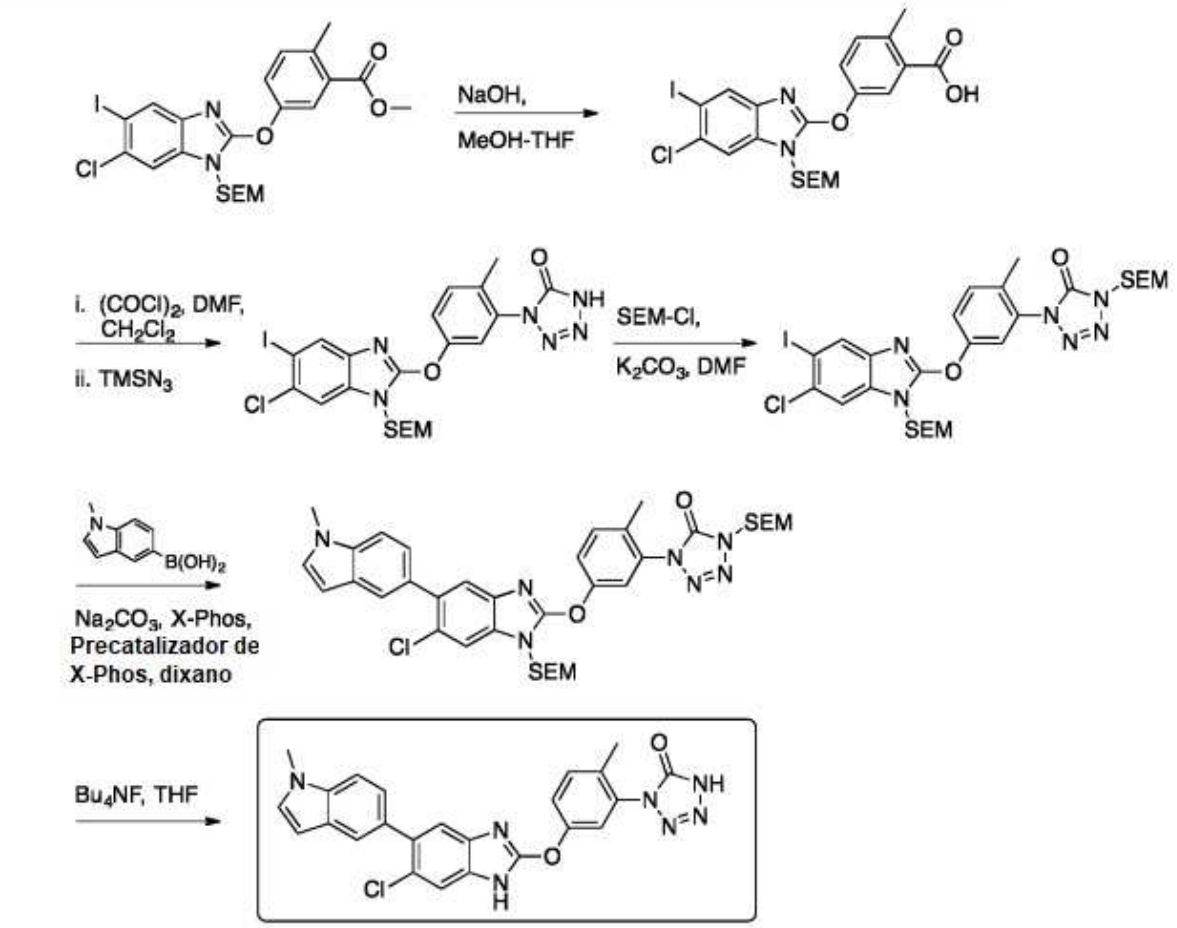
^{1}H RMN (CD_3OD + $CDCl_3$) δ 7,56 (1H, d, J 2,0 Hz, indolH-7), 7,44 (1H, s, benzimidazolH-4 o H-7), 7,36 (1H, d, J 8,5 Hz, indolH-4), 7,33 (1H, s, benzimidazolH-4 o H-7), 7,22 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, indolH-5), 7,14 (1H, d, J 3,5 Hz, indolH-2 o H-3), 7,03 (1H, d, J 8,5 Hz, C_6H_3H-5), 6,64 (1H, d, J 2,5 Hz, C_6H_3H-2), 6,52 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, C_6H_3H-6), 6,45 (1H, d, J 3,0 Hz, indolH-2 o H-3), 3,82 (3H, s, NCH_3), 2,15 (3H, s, $ArCH_3$); *m/z:* 406, 404 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 403,1298, $C_{23}H_{19}ClN_4O$ requiere $[M+H]^+$ 403,1320).

Compuesto 11*: 5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilbenzonitrilo.

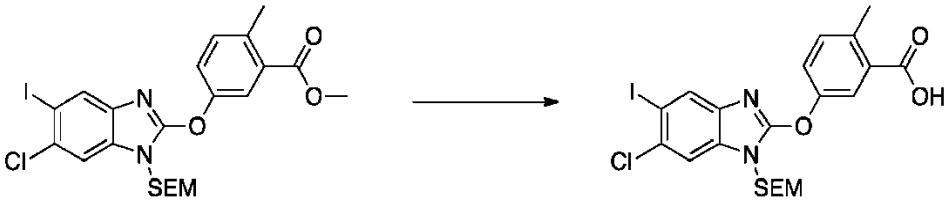


^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,78 (1H, d, J 2,0 Hz, C_6H_3H-2), 7,70 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_4fenol), 7,64-7,55 (4H, m, 2H de C_6H_4fenol, BzimidazolH-4, 1H de C_6H_4OH H-4 o H-5), 7,52 (1H, d, J 7,0 Hz, C_6H_4OH H-3 o H-6), 7,37 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, C_6H_4OH H-3 o H-6), 7,27 (1H, d, J 11,0 Hz, BzimidazolH-7), 7,23 (1H, td, J 7,5, 2,0 Hz, C_6H_4OH H-4 o H-5), 7,01-6,96 (2H, m, C_6H_3H-5, H-6), 2,63 (3H, s, $C_6H_3C\underline{H}_3$); ^{19}F RMN (CD_3OD) δ -125,8; *m/z:* 437 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 436,1456, $C_{27}H_{18}FN_3O_2$ requiere $[M+H]^+$ 436,1456).

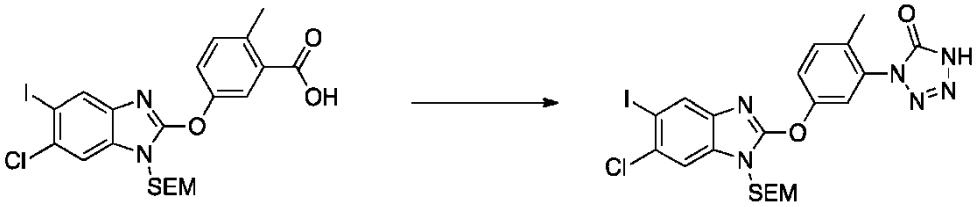
Esquema 2: Esquema General para la Síntesis de Compuestos de Tetrazolona



Formación de 5-(*N*-metilindol-5-il)-6-clorobenzimidazol

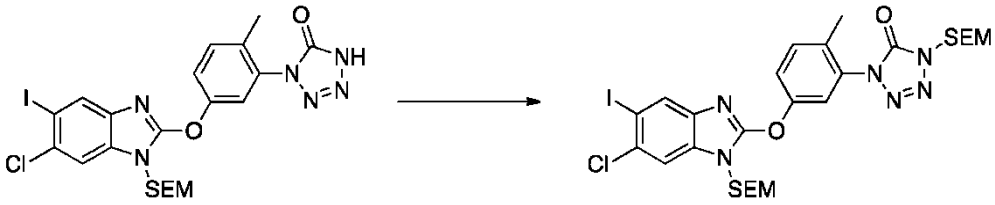


A una solución del éster metílico (0,52 g, 0,908 mmol, 1,0 equiv.) en metanoltetrahidrofurano (5:3, 8 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso (2 ml de una solución 2,5 M, 5,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se concentró para retirar metanol. El concentrado se repartió entre EtOAc (60 ml) y HCl (1 M, 50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 20→80 % EtOAc-hexano) dio el ácido carboxílico (0,28 g, 55 %); *m/z:* 562, 560 $[M+H]^+$.

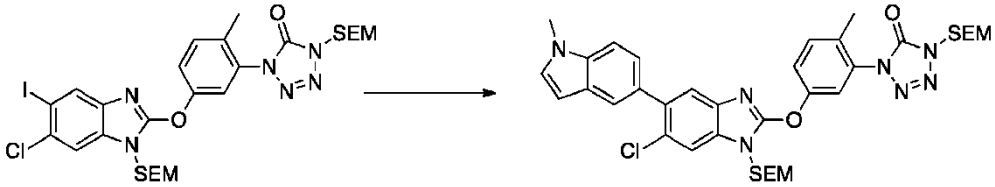


Una solución del ácido benzoico (0,277 g, 0,496 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de oxalilo (0,056 g, 0,645 mmol, 1,3 equiv.) seguido de dimetilformamida (1 gota). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión

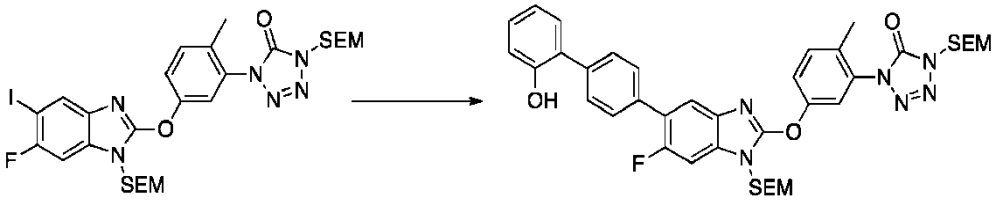
reducida, concentrando en acetato de etilo (2 x 10 ml). El residuo se suspendió en azidotrimetilsilano (5 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a 90 °C y se agitó a 90 °C durante 14 horas. La reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad. La cromatografía en columna (sílice, 20→100 % EtOAc-hexano) dio la tetrazalona; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,03 (0,5H, s, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7), 7,87 (0,5H, s, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7), 7,68 (0,5H, s, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7),7,54 (1,5H, m, 1H de C_6H_3, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7), 7,42 (2H, m, 2H de C_6H_3), 5,49 (2H, s, NCH_2O), 3,64 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), 2,33 (3H, s, $C_6H_3CH_3$), 0,96 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), -0,02 (4,5H, s isómero 1 de $Si(CH_3)_3$), -0,02 (4,5H, s isómero 1 de $Si(CH_3)_3$); *m/z*: 601, 599 $[M+H]^+$.



A una solución de la tetrazolona (0,050 g, 0,084 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilformamida (1,0 ml) se añadió cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo (0,030 ml, 0,167 mmol, 2,0 equiv.) seguido de carbonato potásico molido (0,029 g, 0,209 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 10→40 % EtOAc-hexano) dio la tetrazolona protegida con SEM (0,031 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,02 (0,5H, s, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7), 7,87 (0,5H, s, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7), 7,67 (0,5H, s, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7),7,54 (0,5H, s, isómero 1 de Bzimidazol H-4 o H-7), 7,50 (1H, m, 1H de C_6H_3), 7,46 (2H, m, 2H de C_6H_3), 5,47 (2H, s, 1 x NCH_2O), 5,39 (2H, s, 1 x NCH_2O), 3,76 (2H, m, 1 x OCH_2CH_2TMS), 3,63 (2H, m, 1 x OCH_2CH_2TMS), 2,34 (3H, s, $C_6H_3CH_3$), 1,02-0,92 (4H, m, 2 x OCH_2CH_2TMS), 0,02 (9H, s, 1 x $Si(CH_3)_3$), -0,02 (4,5H, s, isómero 1 de $Si(CH_3)_3$), -0,03 (4,5H, s, isómero 1 de $Si(CH_3)_3$); *m/z*: 732, 730 $[M+H]^+$.

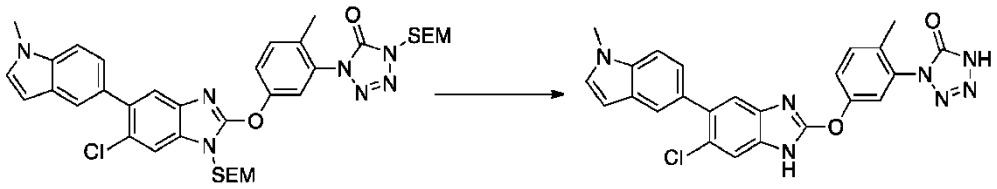


A una mezcla de ácido *N*-metil-5-indolborónico (0,009 g, 0,051 mmol, 1,2 equiv.), X-Phos (0,002, 0,004 mmol, 0,1 equiv.) se añadió carbonato sódico acuoso (0,043 ml, 2,0 M, 0,085 mmol, 2,0 equiv.). Se añadió una solución de yodobenzimidazol (0,031 g, 0,043 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (1,0 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de argón durante cinco minutos. Se añadió precatalizador de X-Phos (0,003 g, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y la reacción se desgasificó adicionalmente antes de calentar a 100°C durante 22 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 5→50 % EtOAc-hexano) dio el producto acoplado; *m/z:* 735, 733 $[M+H]^+$.



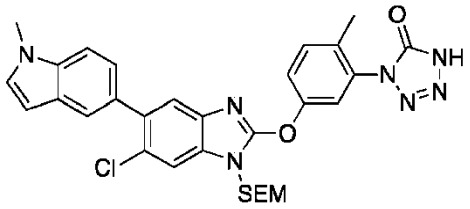
Se usó un procedimiento similar al descrito anteriormente a una escala de 0,035 mmol, con calentamiento a 110 °C llevado a cabo durante 24 horas antes de añadir X-Phos adicional (0,1 equiv.) y precatalizador de X-Phos (0,1 equiv.) y agitar a 110 °C durante 24 horas más. La cromatografía en columna (sílice, 5→50 % EtOAc-hexano) dio material de partida y producto acoplado (0,011 g) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto 4: 1-(5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona



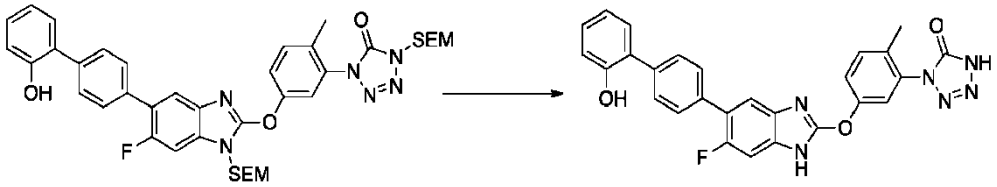
A una solución del benzimidazol protegido con bis-(SEM) (0,012 g, 0,016 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,066 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,066 mmol, 4,0 equiv.). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (0,066 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,066 mmol, 4,0 equiv.) y la reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (50 ml) y $KHSO_4$ (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 0→10 % MeOH-CH_2Cl_2) dio el **compuesto 4:** ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,55-7,48 (3H, m, 3 x ArH), 7,46-7,43 (2H, m, 2 x ArH), 7,39 (1H, d, J 9,0 Hz, C_6H_3H-6 o indolH-7), 7,36 (1H, s, BzimidazolH-4 o H-7), 7,21 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, C_6H_3H-5 o indolH-6), 7,18 (1H, d, J 3,5Hz, indolH-2 o H-3), 6,45 (1H, dd, J 3,0, 1,0 Hz, indolH-2 o H-3), 3,83 (3H, s, NCH_3), 2,29 (3H, s, $C_6H_3C\underline{H}_3$); *m/z:* 475, 473 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 472,1253, $C_{24}H_{18}ClN_7O_2$ requiere $[M+H]^+$ 472,1283).

Análogo mono-desprotegido del compuesto 4



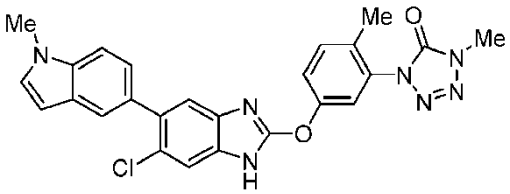
En la reacción de desprotección se aisló una muestra del producto monodesprotegido como una mezcla de regioisómeros de benzimidazol; *m/z:* 605, 603 $[M+H]^+$.

Compuesto 6: 1-(5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona.



Se usó un procedimiento de desprotección similar al descrito anteriormente en una escala de 0,015 mmol con la reacción agitada a 80°C durante 3 horas. El **compuesto 6** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco: ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,70 (2H, d, J 8,5 Hz, C_6H_4fenol), 7,62 (2H, dd, J 8,5, 1,5 Hz, 2H de C_6H_4fenol), 7,59 (1H, d, J 9,0 Hz, 1 x ArH), 7,51 (3H, m, 3 x ArH), 7,37 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, 1 x ArH), 7,27 (1H, d, J 11,0 Hz, BzimidazolH-3), 7,22 (1H, td, J 7,5, 2,0 Hz, PhOH H-4 o H-5), 6,97 (2H, m, 2 x ArH), 2,36 (3H, s, $C_6H_3C\underline{H}_3$); ^{19}F RMN ($CDCl_3$) δ -125,8; *m/z:* 495 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 495,1555, $C_{27}H_{19}FN_6O_3$ requiere $[M+H]^+$ 495,1575).

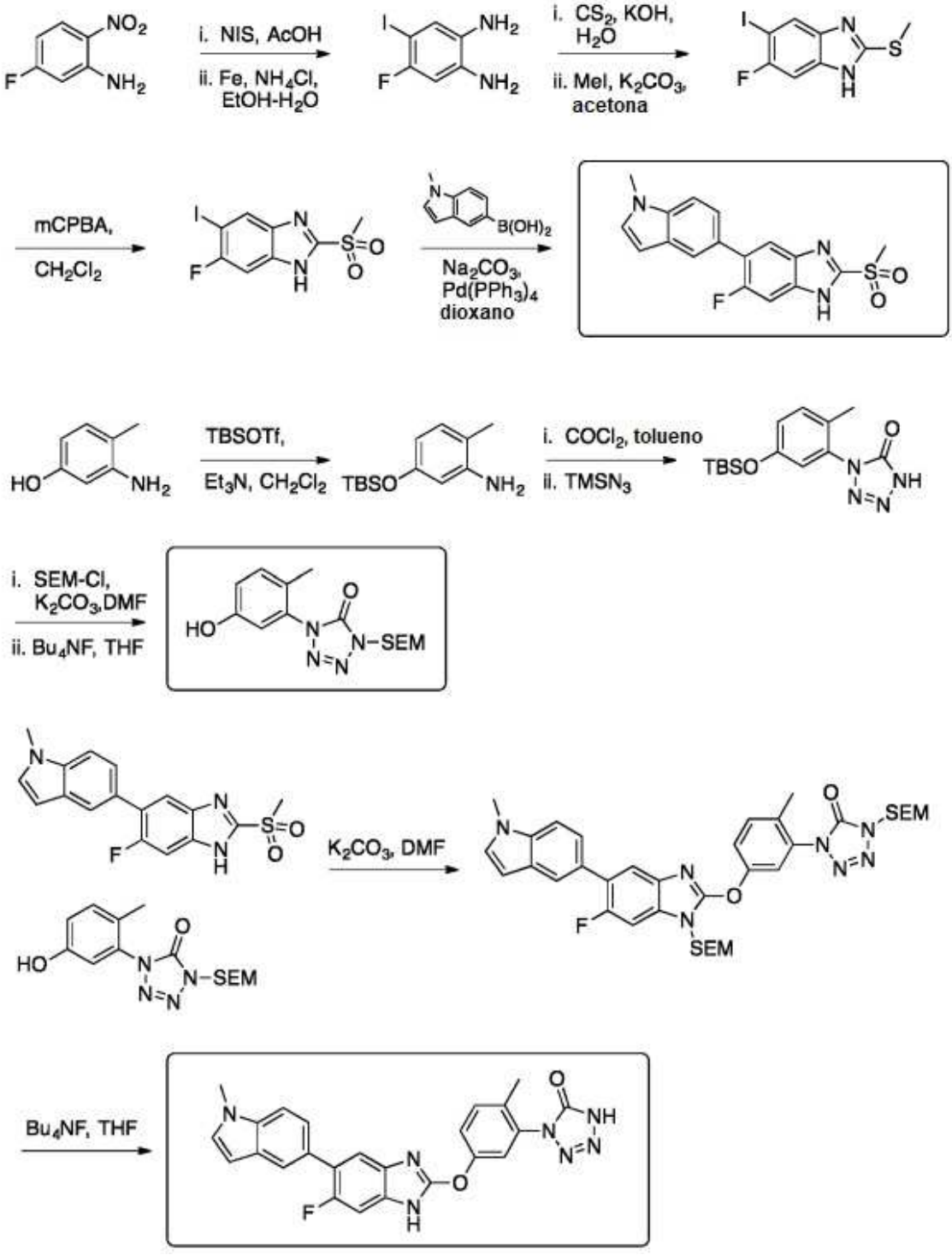
Compuesto 8: 1-(5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona.



Se usó una serie similar de procedimientos a la descrita anteriormente, excepto en que se generó N-metil tetrazalona en lugar de la *N*-SEM tetrazalona por reacción con yodometano. Se usó un procedimiento de desprotección similar al descrito anteriormente para obtener el **compuesto 8** en forma de un sólido de color blanco; ^{1}H RMN (CD_3OD + $CDCl_3$) δ 7,56 (1H, d, J 1,0 Hz, indolH-4 o C_6H_3H-2), 7,51-7,45 (4H, m, BzimidazolH-4 o

H-7, indolH-4, H-6, H-7 o C_6H_3H-2, H-5, H-6), 7,36 (1H, d, J 8,5 Hz, indolH-7 o C_6H_3H-5), 7,35 (1H, s, BzimidazolH-4 o H-7), 7,22 (1H, dd, J 8,5, 1,5 Hz, indolH-6 o C_6H_3H-6), 7,13 (1H, d, J 3,0 Hz, indolH-2 o H-3), 6,45 (1H, d, J 3,0 Hz, indolH-2 o H-3), 3,82 (3H, s, 1 x NCH_3), 3,68 (3H, s, 1 x NCH_3), 2,30 (3H, s, $C_6H_3CH_3$); *m/z:* 489, 487 $[M+H]^+$.

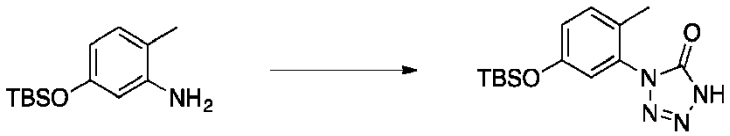
Esquema 3: Esquema Alternativo para la Síntesis de Compuestos de Tetrazolona



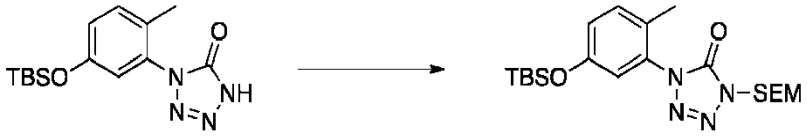
Formación de 3-(*N*-trimetiletoximetil)tetrazalon-1-il)-4-metilfenol



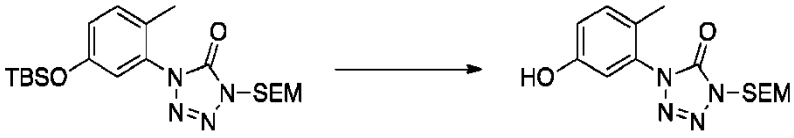
A una solución de hidroximetilanilina (0,180 g, 1,46 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (0,31 ml, 1,61 mmol, 1,1 equiv.) en diclorometano (14 ml) a -78 °C se añadió trifluorometanosulfonato de t-butildimetilsililo (0,37 ml, 1,61 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas antes de calentar a 0 °C y agitar durante 1 hora. Se añadió trifluorometanosulfonato de t-butildimetilsililo adicional (0,37 ml, 1,61 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se añadió a $NaHCO_3$ (50 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 10→30 % EtOAc-hexano) dio la anilina silil-protegida (0,27 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 6,87 (1H, d, J 9,0 Hz, C_6H_3H-5), 6,21 (2H, m, C_6H_3H-2, H-6), 2,09 (3H, $C_6H_3CH_3$), 0,97 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 0,17 (6H, s, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$).



Una solución de la anilina (0,271 g, 1,14 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (2,0 ml) se añadió a fosgeno (1,63 ml de una solución al 15 % p/p en tolueno, 2,29 mmol, 2,0 equiv.) a -15 °C gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad, concentrando en EtOAc (2 x 15 ml) (para retirar trazas de cloruro de hidrógeno). El residuo se secó al vacío durante 1 hora y se disolvió en azidotrimetilsilano (3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se puso en un baño de calentamiento a temperatura ambiente y la reacción se calentó lentamente a 90 °C. El calentamiento a 90 °C se mantuvo durante 12 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 10→50 % EtOAc-hexano) dio la tetrazolona (0,201 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,22 (1H, d, J 8,5 Hz, C_6H_3H-5), 6,92 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, C_6H_3H-6), 6,86 (1H, d, J 2,0 Hz, C_6H_3H-2), 2,23 (3H, $C_6H_3CH_3$), 0,99 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 0,22 (6H, s, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

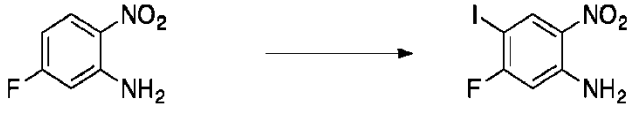


A una solución de la tetrazolona (0,201 g, 0,657 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilformamida (6,5 ml) se añadió cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo (0,128 ml, 0,723 mmol, 1,1 equiv.) seguido de carbonato potásico molido (0,109 g, 0,788 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se repartió entre EtOAc (80 ml) y agua (80 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (60 ml), agua (80 ml) y salmuera (60 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 5→40 % EtOAc-hexano) dio el producto protegido con (trimetilsilil)etoximetilo (0,157 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,19 (1H, d, J 8,5 Hz, C_6H_3H-5), 6,87 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Hz, C_6H_3H-6), 6,84 (1H, d, J 2,5 Hz, C_6H_3H-2), 5,38 (2H, s, NCH_2O), 3,76 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), 2,20 (3H, $C_6H_3CH_3$), 0,98 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), 0,97 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 0,20 (6H, s, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0,02 (9H, s, $Si(CH_3)_3$).



A una solución del *t*-butildimetilsilil éter (0,157 g, 0,360 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (3,5 ml) a 0°C se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (0,36 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,360 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se añadió NH_4Cl (25 ml) para interrumpir la reacción. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 5→40 % EtOAc-hexano) dio 3-(N-tiimetiletoximetil)tetrazalon-1-il)-4-metilfenol como un sólido ceroso blanco; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,11 (1H, d, J 8,5 Hz, C_6H_3H-5), 6,76 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, C_6H_3H-6), 6,73 (1H, d, J 2,0 Hz, C_6H_3H-2), 5,41 (2H, s, NCH_2O), 3,77 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), 2,14 (3H, $C_6H_3CH_3$), 0,99 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), 0,01 (9H, s, $Si(CH_3)_3$).

Formación de 5-(*N*-metilindol-5-il)-6-fluorobenzimidazol y 5-(2'-hidroxifenil-4-fenil)-6-fluorobenzimidazol



A una solución de la fluoronitroanilina (2,00 g, 12,82 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético (30 ml) se añadió N-yodosuccinimida (3,17 g, 14,10 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se calentó a 70°C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió y se vertió en agua (300 ml) formando un precipitado amarillo que se aisló por filtración para obtener la anilina yodada (3,58 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo; ^{1}H RMN (D_6-DMSO) δ 8,33 (1H, d, J 7,0 Hz, H-3), 7,65 (2H, s a, NH_2), 6,83 (1H, d, J 10,5 Hz, H-6); *m/z:* 283 $[M+H]^+$.



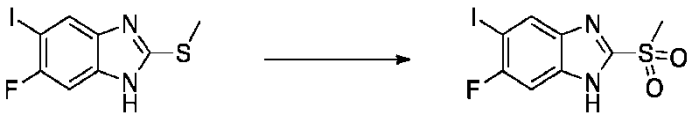
Una suspensión del nitrobenceno (3,58 g, 12,70 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (30 ml) se calentó a 80 °C formando una solución. Se añadió una suspensión de hierro (3,55 g, 63,48 mmol, 5,0 equiv.) en cloruro de amonio acuoso (3,40 g, 63,48 mmol, 5,0 equiv. en 20 ml de agua) y la reacción se agitó vigorosamente a 80 °C durante 40 minutos antes de filtrar en caliente a través de celite, eluyendo con EtOAc-EtOH (1:1, 60 ml). El filtrado se concentró y se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (80 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido de color marrón-negro que se usó sin purificación adicional; ^{1}H RMN (D_6-DMSO) δ 6,78 (1H, d, J 6,5 Hz, H-3), 6,37 (1H, d, J 10,5 Hz, H-6), 4,79 (2H, s a, NH_2); ^{19}F RMN (D_6-DMSO) δ -111,3; *m/z:* 253 $[M+H]^+$.



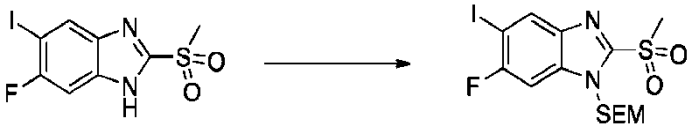
A una solución de la fluoroiodobencenodiamina bruta (12,70 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (20 ml) se añadió hidróxido potásico acuoso (0,71 g, 12,70 mmol, 1,0 eq en 4 ml de agua) y disulfuro de carbono (0,76 ml, 12,70 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar la reacción se filtró y se añadió agua (20 ml) al filtrado - se forma un precipitado. Se añadió ácido acético (2 ml) en agua (4 ml) formando más precipitado que se aisló por filtración para obtener un sólido de color pardo (2,11 g, 57 %); ^{1}H RMN (D_6-DMSO) δ 7,42 (1H, d, J 5,5 Hz, H-3), 7,04 (1H, d, J 8,0 Hz, H-6); ^{19}F RMN (D_6-DMSO) δ -101,8.



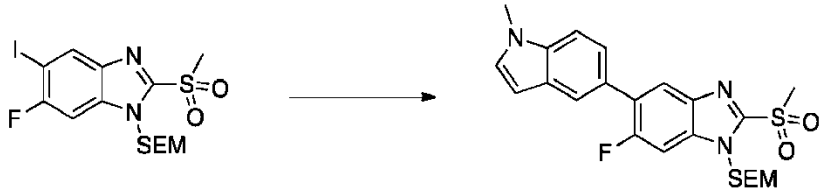
A una solución de la dihidrobenzatiazoltiona (2,11 g, 7,18 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (45 ml) a 0 °C se añadió carbonato potásico molido (0,50 g, 3,59 mmol, 0,5 equiv.) seguido de yodometano (0,22 ml, 3,59 mmol, 0,5 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de enfriar a 0°C y añadir carbonato potásico molido (0,50 g, 3,59 mmol, 0,5 equiv.) y yodometano (0,22 ml, 3,59 mmol, 0,5 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La reacción se concentró para retirar los volátiles y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color pardo, que se usó sin purificación; ^{1}H RMN (D_6-DMSO) δ 7,90 (0,5H, d, J 6,0 Hz, isómero 1 de H-3), 7,72 (0,5H, d, J 6,0 Hz, isómero 1 de H-3), 7,41 (0,5H, d, J 8,0 Hz, isómero 1 de H-6), 7,30 (0,5H, d, J 8,0 Hz, isómero 1 de H-6), 2,66 (1,5H, s, isómero 1 de SCH_3), 2,65 (1,5H, s, isómero 1 de SCH_3); ^{19}F RMN (D_6-DMSO) δ -102,8, -104,1; *m/z:* 309 $[M+H]^+$.



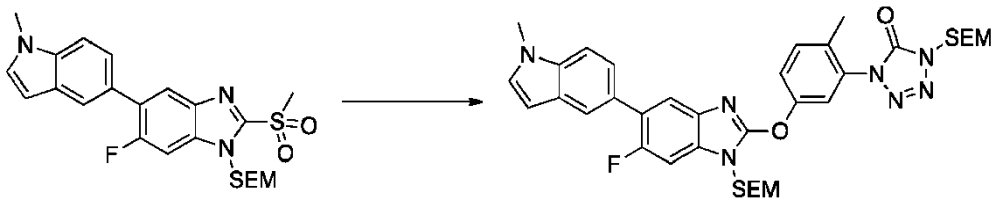
A una solución / suspensión del benzimidazol tiometil éter (2,16 g, 7,00 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (3,23 g de un sólido al 75 %, 14,03 mmol, 2,0 equiv.). Resultó una solución que se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se añadió a $NaHCO_3$ (100 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener una espuma de color naranja (2,34 g) que se usó sin purificación; *m/z:* 341 $[M+H]^+$.



A una solución del benzimidazol (2,34 g, 6,88 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió trietilamina (1,91 ml, 13,76 mmol, 2,0 equiv.) seguido de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,58 ml, 8,95 mmol, 1,3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se concentró para retirar los volátiles. El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (80 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl (1 M, 60 ml) y salmuera (60 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación; ^{1}H RMN (D_6-DMSO) δ 8,24 (0,5H, d, J 5,5 Hz, isómero 1 de H-3), 8,07 (0,5H, d, J 5,5 Hz, isómero 1 de H-3), 7,52 (0,5H, d, J 8,0 Hz, isómero 1 de H-6), 7,41 (0,5H, d, J 7,5 Hz, isómero 1 de H-6), 5,89 (1H, s, isómero 1 de NCH_2O), 5,87 (1H, s, isómero 1 de NCH_2O), 3,81 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), 3,53 (1,5H, s, isómero 1 de SO_2CH_3), 3,52 (1,5H, s, isómero 1 de SO_2CH_3), 1,03-0,89 (2H, m, OCH_2CH_2TMS), 0,03 (4,5H, s, isómero 1 de $Si(CH_3)_3$), -0,03 (4,5H, s, isómero 1 de $Si(CH_3)_3$); ^{19}F RMN (D_6-DMSO) δ -93,2, -97,4; *m/z:* 471 $[M+H]^+$.

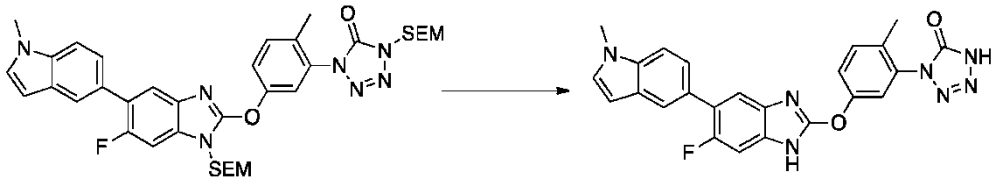


A una mezcla del yodobenzimidazol (0,132 g, 0,281 mmol, 1,0 equiv.) y ácido N-metilindol-5-borónico (0,059 g, 0,337 mmol, 1,2 equiv.) se añadió dioxano (2,0 ml) seguido de carbonato sódico acuoso (0,28 ml de una solución 2,0 M, 0,562 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se desgasificó burbujeando argón a través de la mezcla de reacción durante cinco minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,032 g, 0,028 mmol, 0,1 equiv.) y la reacción se desgasificó adicionalmente antes de calentar en el microondas a 100 °C durante 1 hora. La reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 5→50 % EtOAc-hexano) dio el material acoplado; *m/z:* 475 $[M+H]^+$.



Se añadió dimetilformamida (1,0 ml) a una mezcla de la benzimidazol metil sulfona (0,030 g, 0,063 mmol, 1,0 equiv.), el fenol (0,031 g, 0,095 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato potásico molido (0,034 g, 0,247 mmol, 3,9 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a 60°C durante 2 horas antes de enfriar y repartir entre EtOAc (60 ml) y agua (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 10→50 % EtOAc-hexano) dio benzimidazol-2-fenil éter (0,041 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro; *m/z:* 717 $[M+H]^+$.

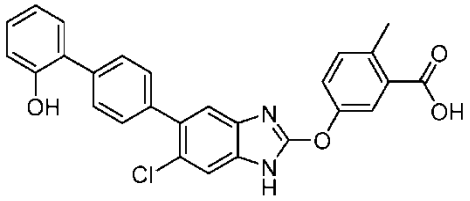
Compuesto 5: 1-(5-((6-fluoro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona.



A una solución del compuesto protegido con bis-((trimetilsilil)etoximetilo) (0,041 g, 0,057 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,46 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,459 mmol, 8,0 equiv.). La reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 4 horas. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (0,23 ml, 0,230 mmol, 4,0 equiv.) y la reacción se agitó durante 2 horas. Después de enfriar la reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y $KHSO_4$ (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (sílice, 0→10 MeOH-CH_2Cl_2) dio el **compuesto 5** en forma de un sólido de color blanco; ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 7,55-7,48 (3H, m, 3 x ArH), 7,46-7,43 (2H, m, 2 x ArH), 7,39 (1H, d, J 9,0 Hz, C_6H_3H-6 o indolH-7), 7,36 (1H, s, BzimidazolH-4 o H-7), 7,21 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Hz, C_6H_3H-5 o indolH-6), 7,18 (1H, d, J 3,5 Hz, indolH-2 o H-3), 6,45 (1H, dd, J 3,0, 1,0 Hz, indolH-2 o H-3), 3,83 (3H, s, NCH_3), 2,29 (3H, s, $C_6H_3CH_3$); *m/z:* 475, 473 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 472,1253, $C_{24}H_{18}ClN_7O_2$ requiere

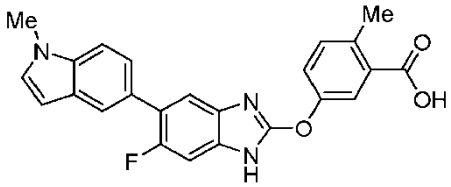
[M+H]$^+$ 472,1283).

Compuesto 2*: Ácido 5-((6-cloro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilbenzoico



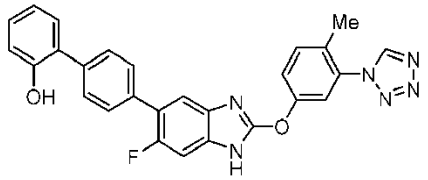
^{1}H RMN (D$_6$-DMSO) δ 9,60 (1H, s a, 1 x NH), 7,60 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C$_6$H$_4$fenol), 7,53 (1H, s, BzimidazolH-4 o H-7), 7,44 (2H, d, J 8,0 Hz, 2H de C$_6$H$_4$fenol), 7,36 (1H, s, BzimidazolH-4 o H-7), 7,32 (1H, m, PhOH H-3 o H-6), 7,20 (1H, d, J 3,0 Hz, C$_6$H$_3$H-2), 7,16 (1H, m, PhOH H-4 o H-5), 7,04 (1H, d, J 8,5 Hz, C$_6$H$_3$H-5), 6,95 (1H, d, J 7,5 Hz, PhOH H-3 o H-6), 6,88 (1H, t, J 7,0 Hz, PhOH H-4 o H-5), 6,80 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz, C$_6$H$_3$H-6), 2,36 (3H, s, C$_6$H$_3$C<u>H</u>$_3$); *m/z:* 474, 472 [M+H]$^+$ (encontrado [M+H]$^+$, 471,1117, C$_{27}$H$_{19}$ClN$_2$O$_4$ requiere [M+H]$^+$ 471,1106).

Compuesto 7*: Ácido 5-((6-fluoro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilbenzoico.



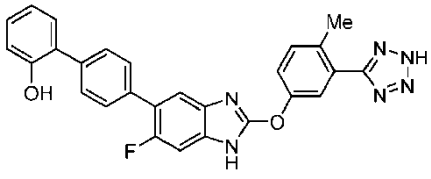
^{1}H RMN (CD$_3$OD) δ 7,81 (1H, d, J 2,0 Hz, indolH-4 o C$_6$H$_3$H-2), 7,69 (1H, s a, indolH-4 o C$_6$H$_3$H-2), 7,42-7,35 (5H, m, indolH-6 y H-7, C$_6$H$_3$H-5 y H-6, BzimidazolH-4), 7,16 (1H, d, J 11,0 Hz, BzimidazolH-7), 7,14 (1H, d, J 3,0 Hz, indolH-2 o H-3), 6,46 (1H, dd, J 3,0, 1,0 Hz, indolH-2 o H-3), 3,82 (3H, s, NCH$_3$), 2,60 (3H, s, C$_6$H$_3$CH$_3$); ^{19}F RMN (CD$_3$OD) δ -125,5; *m/z:* 417 [M+H]$^+$.

Compuesto 10*: 4'-(6-fluoro-2-(4-metil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol.



^{1}H RMN (CD$_3$OD) δ 9,59 (1H, s, tetrazolH-5), 7,69-7,58 (7H, m, C$_6$H$_4$fenol, BzimidazolH-4, 2 x ArH), 7,50 (1H, d, J 7,0 Hz, 1 x ArH), 7,34 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, C$_6$H$_4$OH H-3 o H-6), 7,25 (1H, d, J 11,0 Hz, BzimidazolH-7), 7,20 (1H, td, J 7,5, 2,0 Hz, C$_6$H$_4$OH H-4 o H-5), 6,95 (2H, m, 2 x ArH), 2,28 (3H, s, C$_6$H$_3$CH$_3$); ^{19}F RMN (CD$_3$OD) δ -125,7; *m/z:* 479 [M+H]$^+$ (encontrado [M+H]$^+$, 479,1631, C$_{27}$H$_{19}$FN$_6$O$_2$ requiere [M+H]$^+$ 479,1626).

Compuesto 12*: 4'-(6-fluoro-2-(4-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol.



^{1}H RMN (CD$_3$OD) δ 7,71 (1H, d, J 2,5 Hz, C$_6$H$_3$H-2), 7,64 (2H, d, J 9,0 Hz, 2H de C$_6$H$_4$fenol), 7,57-7,53 (3H, m, 2H de C$_6$H$_4$fenol, C$_6$H$_3$H-6), 7,46-7,43 (2H, m, BzimidazolH-4, C$_6$H$_3$H-6), 7,31 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, C$_6$H$_4$OH H-3 o H-6), 7,20 (1H, d, J 11,0 Hz, BzimidazolH-7), 7,15 (1H, m, C$_6$H$_4$OH H-4 o H-5), 6,94-6,88 (2H, m, 2H de C$_6$H$_4$OH), 2,56 (3H, s, C$_6$H$_3$C<u>H</u>$_3$); ^{19}F RMN (CD$_3$OD) δ -125,8; *m/z:* 480 [M+H]$^+$ (encontrado [M+H]$^+$, 479,1619, C$_{27}$H$_{19}$FN$_6$O$_2$ requiere [M+H]$^+$ 479,1626).

Compuesto 13: 1-(5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona

RMN de ^{1}H (CD_3OD) δ 7,82 (2H, d, J 8,5 Hz, 2H de C_6H_4fenol), 7,75-7,71 (3H, m, 3 x ArH), 7,67-7,63 (3H, m, 3 x ArH), 7,49 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Hz, C_6H_4OH H-3 o H-6), 7,39 (1H, d, J 11,0 Hz, BzimidazolH-7), 7,34 (1H, m, C_6H_4OH H-4 o H-5), 7,10 (1H, dd, J 6,0, 1,5 Hz, 1 x ArH), 7,08 (1H, d, J 8,0 Hz, C_6H_3H-5), 3,87 (3H, s, NCH_3), 2,49 (3H, s, $C_6H_3CH_3$); RMN de ^{19}F (CD_3OD) δ -125,7; *m/z:* 510 $[M+H]^+$ (encontrado $[M+H]^+$, 509,1737, $C_{28}H_{21}FN_6O_3$ requiere $[M+H]^+$ 509,1732).

Ejemplo 2: Ensayo de cinasa *in vitro* de AMPK

Materiales: Placa blanca de 384 pocillos recubierta con glutatión (Fisher, n.º de cat. NC18702X) Conjugado anti-conejo-HRP (Cell Signaling Tech. n.º de cat. 7074S) Fosfo-Acetil-CoA Carboxilasa (Ser79) Anticuerpo (Cell Signaling Tech. n.º de cat. 3661S)

GST-ACC2 (solución madre 0,8 mg/ml)	40 µl (final 200 ng/pocillo)
Bajo AMP (solución madre 10 mM)	Mezclado con GST-ACC (final 0,1 µM)
GST-AMPK (solución madre 0,5 mg/ml)	5 µl (final 200 ng/ml)
Alto AMP (solución madre 10 mM)	5 µl (final 100 µM)
ATP 75 µM (solución madre 10 mM)	5 µl (final 7,5 µM)

Todos diluidos en tampón cinasa 1x. Ha de añadirse NaPy a AMPK cuando se usa un tubo nuevo. Solución madre de NaPy: 0,25 M. Concentración final: 2 mM. *calentar en agua caliente para su disolución.

Procedimientos:

1. Añadir 500 nl/pocillo de compuesto usando Echo.
2. Añadir 40 µl/pocillo de GST-ACC con bajo AMP a todos los pocillos.
3. Añadir 5 µl/pocillo de AMP 1 mM a las dos últimas columnas, columnas 23 y 24.
4. Añadir 5 µl/pocillo de GST-AMPK a todos los pocillos.
5. Añadir 5 µl/pocillo de ATP a todos los pocillos.
6. Agitar durante 1 min e incubar la reacción de cinasa a TA durante 1 h.
7. Lavar la placa dos veces con 50 µl de TBST.
8. Añadir 1er anticuerpo y 2º anticuerpo en 50 µl/pocillo de TBST con 1 % de BSA (1er anticuerpo Antifosfo ACC 1:4000 y 2º anticuerpo 1:6000 anti-conejo-HRP). Incubar a TA durante 1 h.
9. Lavar la placa dos veces con 50 µl de TBST.
10. Añadir 50 µl de sustrato (Sustrato de Millipore HRP WBKLS0500) y leer (aumento 1800)

Tampón de cinasa	**100 ml**	**Solución madre**
Hepes 50 mM pH 7,5	10 ml	0,5 M
$MgCl_2$ 1 mM	1 ml	1,0 M
EGTA 1 mM pH 8,0	0,4 ml	0,25 M
Brij-35 al 0,01 %	0,333 ml	3 %
TCEP 0,4 mM	80 µl	0,5 M

TBST	**1000 ml**	**Solución madre**
NaCl 150 mM	30 ml	5 M
Tris 20 mM pH 7,5	20 ml	1 M
Tween 20 al 0,05 %	0,5 ml	100 %

Sustrato de ELISA (por 100 µl)

25 µl de solución A
25 µl de solución B
50 µl de ddH_2O
(Millipore-WBKLS0500)

Nota:

ATP 10 mM, añadir 6 mg/ml
AMP 10 mM, 3,47 mg/ml

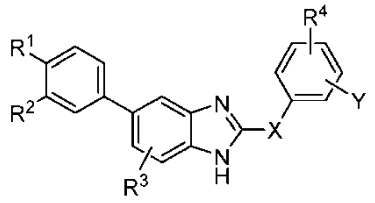
Jeringuilla A:	ACC con bajo AMP en todos los pocillos.
NX:	Alto AMP en las dos últimas columnas (23 y 24)
Combi 1:	AMPK en todos los pocillos.
Combi 2:	ATP en todos los pocillos.
Peri:	Anticuerpos en todos los pocillos.
Jeringuilla B:	Sustrato en todos los pocillos.

Los compuestos representativos activan AMPK con una CE_{50} de menos de 20 micromolar, tal como menos de 10

micromolar o menos de 1 micromolar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

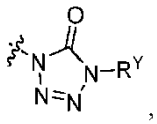
R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman anillo A, en donde anillo A es un Het de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A que son cada uno independientemente Cak C_{3-8}-(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$ en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Ax}$, en donde cada $-R^{Ax}$ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;

o uno de R^1 y R^2 es Ar o Het, en donde Ar y Het están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^A seleccionados independientemente, y el otro es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;

X es -O-, -S-, -NR- o $-CF_2-$;

Y es



,

en donde R^Y es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, o -(alquil C_0-C_6)-Hca, en donde Ar, Het, Cak, Hca, alquilo y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y en donde el término "arilo" o "Ar" representa un sistema de anillo aromático que tiene un único anillo que está opcionalmente condensado con otros anillos de hidrocarburo aromático o anillos de hidrocarburo no aromático o pueden incluir sistemas de anillo que tienen múltiples anillos condensados en los que al menos uno es carbocíclico y aromático; particularmente fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[a]cicloheptenilo o 2,3-dihidrobenzofuranilo;

el término "heteroarilo" o "Het" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático, opcionalmente condensado con uno o más anillo no aromático; particularmente piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranoílo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranoílo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzoisoxazinilo, benzoisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-*N*-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil *N*-óxido, pirimidinil *N*-óxido, piridazinil *N*-óxido, pirazinil *N*-óxido, quinolinil *N*-óxido, indolil N-óxido, indolinil *N*-óxido,

isoquinolil *N*-óxido, quinazolinil *N*-óxido, quinoxalinil *N*-óxido, ftalazinil *N*-óxido, imidazolil *N*-óxido, isoxazolil *N*-óxido, oxazolil *N*-óxido, tiazolil *N*-óxido, indolizinil *N*-óxido, indazolil *N*-óxido, benzotiazolil *N*-óxido, benzimidazolil *N*-óxido, pirrolil *N*-óxido, oxadiazolil *N*-óxido, tiadiazolil *N*-óxido, triazolil *N*-óxido, tetrazolil *N*-óxido, benzotiopiranil S-óxido, o benzotiopiranil S,S-dióxido;

el término "heterocicloalquilo" o "Hca" se refiere a un anillo no aromático o sistema de anillo que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona preferiblemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroátomo está en un anillo no aromático, opcionalmente condensado con otros anillos de heterocicloalquilo y/o anillos de hidrocarburo no aromático y/o anillos de fenilo; particularmente azabiciclo[2.2.2]octilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, imidazolidonilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido y homotiomorfolinil S-óxido. Grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, γ-butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranoílo sustituido con oxo), γ-butirolactamilo (es decir, una pirrolidina sustituida con oxo), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-dióxido, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo o piperazinonilo; y

el término "cicloalquilo" o "Cak" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático o sistema de anillo, que puede estar saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente condensado con o unido de otro modo con otros anillos de cicloalquilo; particularmente ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, tetrahidronaftilo o biciclo[2.2.1]heptano.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman anillo A, en donde anillo A es Het de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A que son cada uno independientemente Cak C_{3-8}-(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR) en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
o uno de R^1 y R^2 es Ar o Het, en donde Ar y Het están sustituidos con uno o más grupos R^A, y el otro es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -$N(R)C(O)NR_2$, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).

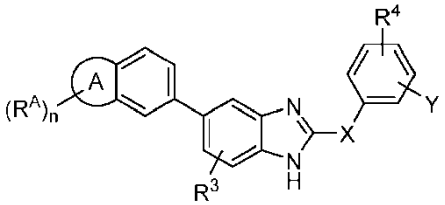
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un Het de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^A,
o uno de R^1 y R^2 es Ar.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

1-(5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
1-(5-((6-fluoro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
1-(5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
1-(5-((6-cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
1-(5-((6-fluoro-5-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)oxi)-2-metilfenil)-4-metil-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (II):



(II)

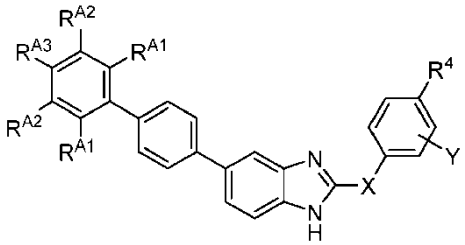
o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

anillo A es un Het de 5 o 6 miembros; y
n es 1, 2, 3 o 4.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde anillo A es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, *N*-metilpirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o tiazolilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde cada R^A es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR), en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR).

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (III):

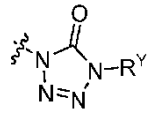


(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

cada R^{A1} es independientemente hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar (alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
cada R^{A2} es independientemente hidrógeno, C_{3-8}Cak(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar (alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^{A3} es hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, -NR_2, -C(O)R, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1} R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -R^{Ax}, en donde cada -R^{Ax} es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R, -$OP(O)(OR)_2$ o -CH_2-OP(O)(OR);
R^4 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -NR_2, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -$S(O)_2$R, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)$S(O)_2$R,

$-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
X es -O-, -S-, -NR- o $-CF_2-$;
Y es

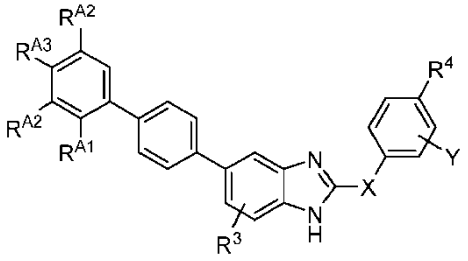


en donde R^Y es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y
cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, o -(alquil C_0-C_6)-Hca, en donde Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 o ciano.

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

cada R^{A1} es independientemente hidrógeno, ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
cada R^{A2} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Ax}$.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (IIIa):

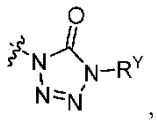


(IIIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

R^{A1} es Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OH, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
cada grupo R^{A2} es independientemente hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar (alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
R^{A3} es hidrógeno, Cak C_{3-8}(alquilo C_{0-6}), Hca(alquilo C_{0-6}), Ar(alquilo C_{0-6}), Het(alquilo C_{0-6}), -O-alquil C_{0-6}-Cak C_{3-8}, -O-alquil C_{0-6}-Hca, -O-alquil C_{0-6}-Ar, -O-alquil C_{0-6}-Het, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
en donde cada grupo Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Ax}$, en donde cada $-R^{Ax}$ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
R^3 es hidrógeno, cloro, bromo, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -

$N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
R^4 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OR, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, $-N(R)C(O)R$, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
X es -O-, -S-, -NR- o $-CF_2-$;
Y se selecciona entre



en donde R^Y es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y
cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquil C_0-C_6)-Ar, -(alquil C_0-C_6)-Het, -(alquil C_0-C_6)-Cak, o -(alquil C_0-C_6)-Hca, en donde Ar, Het, Cak, Hca, alquilo, y haloalquilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6 o ciano.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde

R^{A1} es ciano, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -OH, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, $-N(R)C(O)R$, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
cada grupo R^{A2} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, $-N(R)C(O)R$, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_1-C_6, -SR, $-NR_2$, -C(O)R, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)_2R$, -OC(O)R, $-N(R)C(O)R$, -OC(O)OR, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)(OR)_2$ o $-CH_2-OP(O)(OR)$;
en donde cada grupo alquilo, alcoxi y haloalquilo en cada R^{A1}, R^{A2} y R^{A3} está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $-R^{Ax}$.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-11, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde X es -O-.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-12, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido del mismo, o solvato o hidrato del mismo, en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad o afección tratable mediante activación de la ruta de AMPK, aumentando la oxidación de ácidos grasos, disminuyendo la concentración de glucógeno, aumentado la captación de glucosa o reduciendo los niveles de triglicéridos en un sujeto, en donde la enfermedad o afección es diabetes de tipo II, aterosclerosis, o enfermedad cardiovascular.